

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116466- -00000-0000

Es:

Fecha: 2007-11-02 16:05:07
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios 140

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

06 Dic 2007

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Delaware, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SHAPIRO, Rafael

Dirección: 1415 Fresno Road, Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/016340

Fecha 28-ABR-06

Publicación Internacional No. WO/2006/121648

Fecha 16-NOV-06

⑥ Título (54)

METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 1,6-DIHIIDRO-6-OXO-4-PIRIMIDINACARBOXILICOS
OPCIONALMENTE 2-SUBSTITUIDO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/28, A61K 31/505

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

06-MAY-05

60/678,264

SI

☒ X

NO

☐

⑨

Comprobante de pago No. 07-76783

Fecha 21-SEP-07

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

2

10

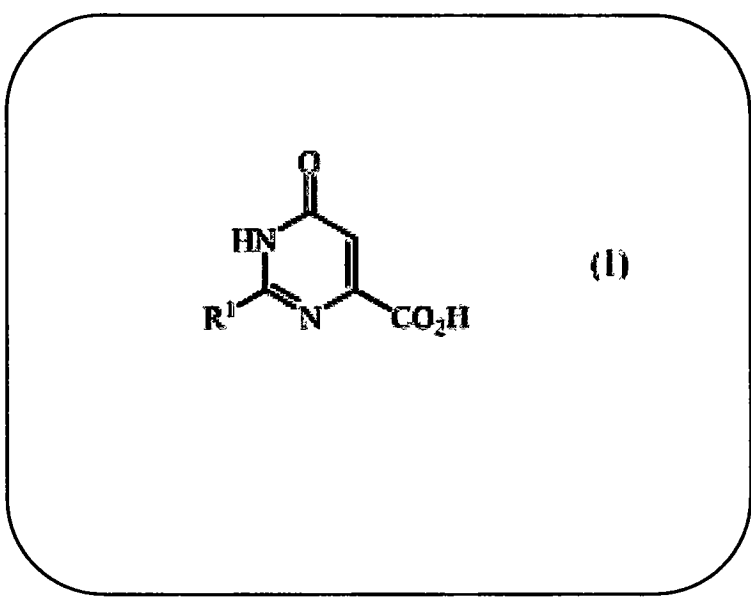
ANEXOS

80102

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Notificación presentación documento de prioridad, Reporte de búsqueda Internacional y opinión escrita.

11

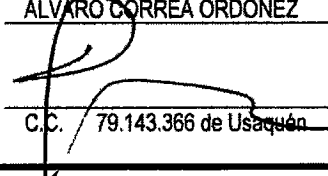
FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

00000019

00003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76,783
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116466- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:05:07 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	69421918	21/09/2007	46,018,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 120407 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Poder otorgado por E.I. DuPont De Nemours And Company

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado Colleen A. Taylor
3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. Lleva el sello de Colleen A. Taylor, Notario Público del Estado de Delaware

Certificado

Jaime A. Garavito B.

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

5. En Dover, Delaware
6. El día dos de abril de 2007 A.D.
7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. N° 0312288
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Texto en inglés y en español mediante el cual, E.I. DuPont De Nemours And Company, domiciliada en 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder a ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA



de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie,
domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia.

Dado y suscrito el 21 de marzo de 2007

[Firmado] Miriam D. Meconnahey, Subsecretaria, Junta de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en inglés y en español mediante el cual el
suscrito Notario certifica la existencia legal de la sociedad **E.I. DuPont De
Nemours And Company**, así como las funciones y firma de su representante
autorizado Miriam D. Meconnahey, Subsecretaria, Junta de Patentes, para efectos
de lo cual se ha basado en: [Aparece al final, antes de la firma del notario, el
siguiente texto: "Certifico que el objeto para el cual se otorga este instrumento se
encuentra dentro del alcance de los objetos o actividades de la mencionada
sociedad de acuerdo con el Acta de Constitución expedida en 1915 y/o los
Estatutos expedidos en la ciudad de Wilmington, Delaware y fechados septiembre
8, 1915 los cuales he visto. Doy fe.

[Firmado] Colleen A. Taylor, Notario Público

[Aparece sello notarial realizado]

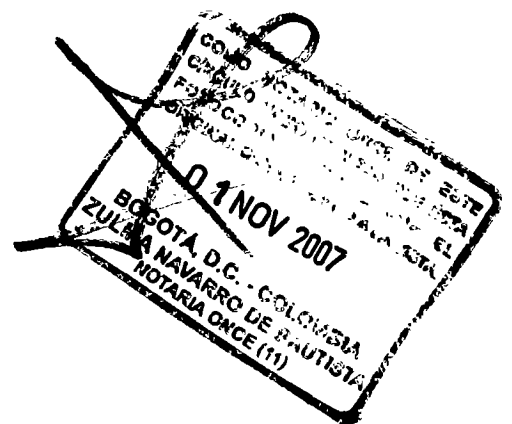
Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina
para su confrontación.

Jaime A. Garavito

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 75252



6

00000

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Colleen A. Taylor

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Colleen A. Taylor, Notary Public, Delaware

Certified

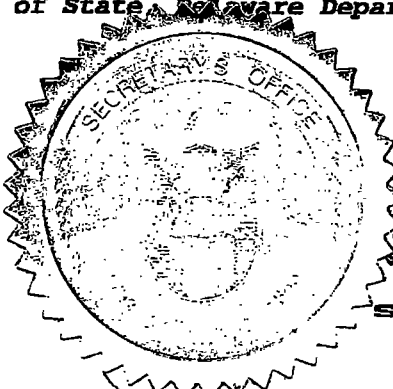
5. at Dover, Delaware

6. the second day of April, A.D. 2007

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0312288

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I DuPont De Nemours And Company

domiciled in

**1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 21 day of March of 2007

Signature of the person issuing the Power

Miriam D. Meconnahey
Miriam D. Meconnahey
Assistant Secretary - Patent Board

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I DuPont De Nemours And Company

domiciliada en

**1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

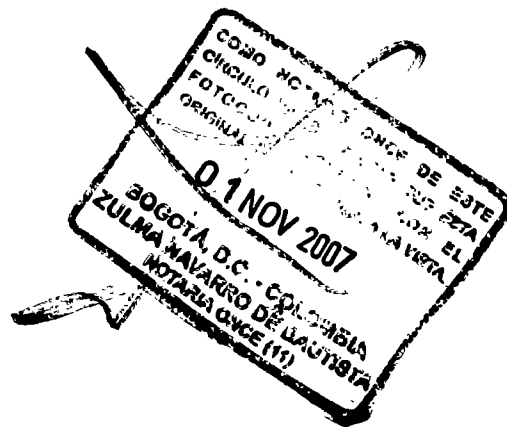
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 21 días del mes de Marzo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 21st day of March
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**
of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805, USA
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as
Assistant Secretary - Patent Board
of the judicial person **E.I DuPont De Nemours And Company**
having its home office in
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898
United Status of America
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

I certify that the purposes for which said instrument is granted are within the scope of the objects or activities of said corporation, in accordance with the Act of Incorporation issued in 1915 and/or the By-Laws issued in the City of Wilmington, Delaware and dated September 8, 1915 which both I have seen. I attest.

Callan C. T. Jr.

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

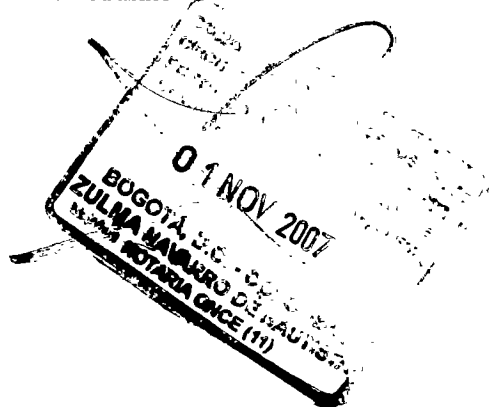
A los 21 días del mes de Marzo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **Miriam D. Meconnahey**
mayor y domiciliado en
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE
19805] Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Subsecretaria- junta de patentes
de la persona jurídica **E.I DuPont De Nemours And Company**
- 4 Que la persona jurídica **E.I DuPont De Nemours And Company**
con sede en
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898
United Status of America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certifico que el objeto por el cual este instrumento es para llevar a cabo las actividades de la compañía de acuerdo con el acta de constitución de fecha 1915 y estatutos en la ciudad de Wilmington, Delaware, de fecha septiembre 8, 1915 que los dos hemos visto. Doy fé.

El Notario Público



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/121648 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/016340

(22) International Filing Date: 28 April 2006 (28.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/678,264 6 May 2005 (06.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): E. I. DU
PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007
Market Street, Wilmington, Delaware 19898 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SHAPIRO, Rafael
[US/US]; 1415 Fresno Road, Wilmington, Delaware 19803
(US).

(74) Agent: REHBERG, Edward, F.; E. I. Du Pont de
Nemours and Company, Legal Patent Records Center,
4417 Lancaster Pike, Wilmington, Delaware 19805 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

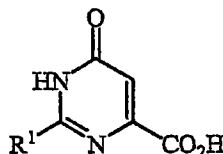
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
28 December 2006

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: METHOD FOR PREPARATION OF OPTIONALLY 2-SUBSTITUTED 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIM-
IDINECARBOXYLIC ACIDS



(I)

(57) Abstract: A new method for the preparation of optionally 2-substituted 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid compounds of formula (1) is disclosed wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety. Also disclosed is the method comprising additional steps to prepare optionally substituted 4-pyrimidine-carboxylic acids and esters using the compound of formula (1) as an intermediate.

WO 2006/121648 A3

TITLE

METHOD FOR PREPARATION OF OPTIONALLY 2-SUBSTITUTED 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS

FIELD OF THE INVENTION

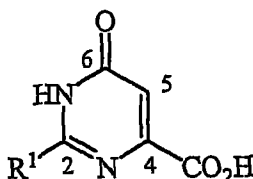
5 A new method for the preparation of optionally 2-substituted 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acids is disclosed.

BACKGROUND OF THE INVENTION

G. D. Daves, Jr. et al. (*J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2755) disclose a preparation of 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid by cyclocondensation of diethyl oxalacetate with formamidine in aqueous NaOH. In their procedure, the components were combined all at once without particular control of pH to provide a yield of 63 %. Other reports on similar condensations using oxalacetate diesters disclose even lower yields. Therefore new methods are needed to provide higher yields as well as affording low cost, high efficiency, and reliability.

SUMMARY OF THE INVENTION

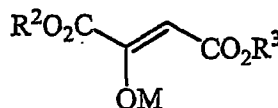
15 This invention provides a method for preparing a 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid compound of Formula 1



1

20 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety; comprising the steps of:

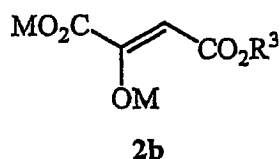
(1) contacting a mixture comprising (a) a compound of Formula 2a



2a

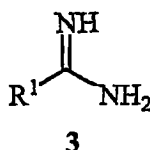
25 wherein M is alkali metal and R² and R³ are independently C₁-C₄ alkyl, (b) a C₁-C₄ alkanol, and (c) a first portion of water, with a solution comprising a first base and a second portion of water, said base being in an amount sufficient to create a first resultant solution having a pH ranging from about 10 to about 14, said first resultant solution comprising a compound of Formula 2b,

2



wherein M and R³ are defined as above for Formula 2a;

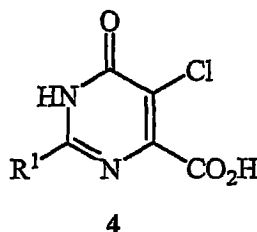
- (2) contacting the first resultant solution comprising the compound of Formula 2b with
 5 a compound of Formula 3 or an acid salt thereof or with a solution comprising a compound
 of Formula 3 or an acid salt thereof,



- wherein R¹ is defined as above for Formula 1, and a second base in an amount sufficient to
 10 create a second resultant solution having a pH ranging from about 9 to about 12, said second
 resultant solution comprising a salt of the compound of Formula 1; and

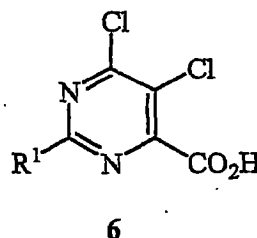
- (3) adding an acid to the second resultant solution comprising the salt of the compound
 of Formula 1 to form the compound of Formula 1.

The invention also provides a method for preparing the compound of Formula 4



- 15 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety,
 comprising the aforescribed method and an additional step of contacting the compound of
 Formula 1 with a chlorinating agent.

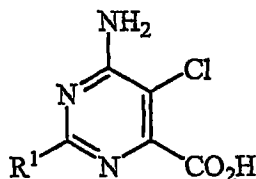
The invention also provides a method for preparing the compound of Formula 6



- 20 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety,

comprising the aforescribed method and an additional step of contacting the compound of Formula 4 with a chloride displacement agent.

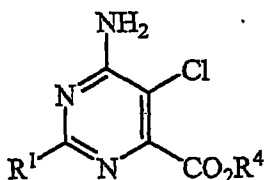
The invention also provides a method for preparing the compound of Formula 7



7

- 5 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety, comprising the aforescribed method and an additional step of contacting the compound of Formula 6 with ammonia.

The invention also provides a method for preparing the compound of Formula 8



8

- 10 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety; and R⁴ is an optionally substituted carbon moiety; comprising the aforescribed method and an additional step of contacting the compound of Formula 7 with an R⁴ transfer agent.

- Accordingly, the invention also provides a method for preparing a compound of Formula 4 using a compound of Formula 1, characterized by preparing the compound of Formula 1 from the compounds of Formulae 2a and 3 by the aforescribed method. The invention also provides a method for preparing a compound of Formula 6 using a compound of Formula 1, characterized by preparing the compound of Formula 1 from the compounds of Formulae 2a and 3 by the aforescribed method. The invention also provides a method for preparing a compound of Formula 7 using a compound of Formula 1, characterized by preparing the compound of Formula 1 from the compounds of Formulae 2a and 3 by the aforescribed method. The invention also provides a method for preparing a compound of Formula 8 using a compound of Formula 1, characterized by preparing the compound of Formula 1 from the compounds of Formulae 2a and 3 by the aforescribed method.

25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the recitations herein, the term "carbon moiety" refers to a radical comprising a carbon atom linking the radical to the remainder of the molecule. As the substituent R¹ is

separated from the reaction center and R^4 is added at the end of the disclosed sequence of steps, R^1 and R^4 can encompass a great variety of carbon-based groups preparable by modern methods of synthetic organic chemistry. "Carbon moiety" thus includes alkyl, alkenyl and alkynyl, which can be straight-chain or branched. "Carbon moiety" also includes carbocyclic and heterocyclic rings, which can be saturated, partially saturated, or completely unsaturated. Furthermore, unsaturated rings can be aromatic if Hückel's rule is satisfied. The carbocyclic and heterocyclic rings of a carbon moiety can form polycyclic ring systems comprising multiple rings connected together. The term "carbocyclic ring" denotes a ring wherein the atoms forming the ring backbone are selected only from carbon. The term "heterocyclic ring" denotes a ring wherein at least one of the ring backbone atoms is other than carbon. "Saturated carbocyclic" refers to a ring having a backbone consisting of carbon atoms linked to one another by single bonds; unless otherwise specified, the remaining carbon valences are occupied by hydrogen atoms. The term "aromatic ring system" denotes fully unsaturated carbocycles and heterocycles in which at least one ring in a polycyclic ring system is aromatic. Aromatic indicates that each of ring atoms is essentially in the same plane and has a p -orbital perpendicular to the ring plane, and in which $(4n + 2) \pi$ electrons, when n is 0 or a positive integer, are associated with the ring to comply with Hückel's rule. The term "aromatic carbocyclic ring system" includes fully aromatic carbocycles and carbocycles in which at least one ring of a polycyclic ring system is aromatic. The term "nonaromatic carbocyclic ring system" denotes fully saturated carbocycles as well as partially or fully unsaturated carbocycles wherein none of the rings in the ring system are aromatic. The terms "aromatic heterocyclic ring system" and "heteroaromatic ring" include fully aromatic heterocycles and heterocycles in which at least one ring of a polycyclic ring system is aromatic. The term "nonaromatic heterocyclic ring system" denotes fully saturated heterocycles as well as partially or fully unsaturated heterocycles wherein none of the rings in the ring system are aromatic. The term "aryl" denotes a carbocyclic or heterocyclic ring or ring system in which at least one ring is aromatic, and the aromatic ring provides the connection to the remainder of the molecule.

The carbon moieties specified for R^1 and R^4 are optionally substituted. The term "optionally substituted" in connection with these carbon moieties refers to carbon moieties that are unsubstituted or have at least one non-hydrogen substituent. Similarly, the term "optionally substituted" in connection with aryl and tertiary aryl refers to aryl and tertiary alkyl radicals that are unsubstituted or have at least one non-hydrogen substituent. Illustrative optional substituents include alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, hydroxycarbonyl, formyl, alkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkynylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkoxy, aryloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, cycloalkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynylsulfinyl, cycloalkylsulfinyl, arylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, cycloalkyl-

12

sulfonyl, arylsulfonyl, amino, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, arylaminocarbonyloxy, alkoxycarbonylamino, alkenyloxycarbonylamino, alkynyloxycarbonylamino and aryloxycarbonylamino, each further optionally substituted; and halogen, cyano and nitro. The optional further substituents are independently selected from groups like those illustrated above for the substituents themselves to give additional substituent radicals for R¹ and R⁴ such as haloalkyl, haloalkenyl and haloalkoxy. As a further example, alkylamino can be further substituted with alkyl, giving dialkylamino. The substituents can also be tied together by figuratively removing one or two hydrogen atoms from each of two substituents or a substituent and the supporting molecular structure and joining the radicals to produce cyclic and polycyclic structures fused or appended to the molecular structure supporting the substituents. For example, tying together adjacent hydroxy and methoxy groups attached to, for example, a phenyl ring gives a fused dioxolane structure containing the linking group -O-CH₂-O-. Tying together a hydroxy group and the molecular structure to which it is attached can give cyclic ethers, including epoxides. Illustrative substituents also include oxygen, which when attached to carbon forms a carbonyl function. Similarly, sulfur when attached to carbon forms a thiocarbonyl function.

As referred to herein, "alkyl", used either alone or in compound words such as "alkylthio" or "haloalkyl" includes straight-chain or branched alkyl, such as, methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, or the different butyl, pentyl or hexyl isomers. "Alkenyl" includes straight-chain or branched alkenes such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, and the different butenyl, pentenyl and hexenyl isomers. "Alkenyl" also includes polyenes such as 1,2-propadienyl and 2,4-hexadienyl. "Alkynyl" includes straight-chain or branched alkynes such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl and the different butynyl, pentynyl and hexynyl isomers. "Alkynyl" can also include moieties comprised of multiple triple bonds such as 2,5-hexadiynyl. "Alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy, pentoxy and hexyloxy isomers. "Alkoxyalkyl" includes, for example, CH₃OCH₂, CH₃OCH₂CH₂, CH₃CH₂OCH₂, CH₃CH₂OCH₂CH₂. "Hydroxyalkyl" includes, for example, HOCH₂CH₂CH₂, CH₃CH(OH)CH₂CH₂, CH₃CH(OH)CH₂. "Alkenyloxy" includes straight-chain or branched alkenyloxy moieties. Examples of "alkenyloxy" include H₂C=CHCH₂O, (CH₃)₂C=CHCH₂O, (CH₃)CH=CHCH₂O, (CH₃)CH=C(CH₃)CH₂O and CH₂=CHCH₂CH₂O. "Alkynyloxy" includes straight-chain or branched alkynyloxy moieties. Examples of "alkynyloxy" include HC≡CCH₂O, CH₃C≡CCH₂O and CH₃C≡CCH₂CH₂O. "Alkylthio" includes branched or straight-chain alkylthio moieties such as methylthio, ethylthio, and the different propylthio, butylthio, pentylthio and hexylthio isomers. "Alkylsulfinyl" includes both enantiomers of an alkylsulfinyl group. Examples of "alkylsulfinyl" include CH₃S(O), CH₃CH₂S(O),

CH₃CH₂CH₂S(O), (CH₃)₂CHS(O) and the different butylsulfinyl, pentylsulfinyl and hexylsulfinyl isomers. Examples of "alkylsulfonyl" include CH₃S(O)₂, CH₃CH₂S(O)₂, CH₃CH₂CH₂S(O)₂, (CH₃)₂CHS(O)₂ and the different butylsulfonyl, pentylsulfonyl and hexylsulfonyl isomers. "Alkylamino", "alkenylthio", "alkenylsulfinyl", "alkenylsulfonyl", "alkynylthio", "alkynylsulfinyl", "alkynylsulfonyl", and the like, are defined analogously to the above examples. Examples of "alkylcarbonyl" include C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃ and C(O)CH(CH₃)₂. Examples of "alkoxycarbonyl" include CH₃OC(=O), CH₃CH₂OC(=O), CH₃CH₂CH₂OC(=O), (CH₃)₂CHOC(=O) and the different butoxy- or pentoxycarbonyl isomers. "Cycloalkyl" includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The term "cycloalkoxy" includes the same groups linked through an oxygen atom such as cyclopentyloxy and cyclohexyloxy. "Cycloalkylamino" means the amino nitrogen atom is attached to a cycloalkyl radical and a hydrogen atom and includes groups such as cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino and cyclohexylamino. "(Alkyl)(cycloalkyl)amino" means a cycloalkylamino group where the amino hydrogen atom is replaced by an alkyl radical; examples include groups such as (methyl)(cyclopropyl)amino, (butyl)(cyclobutyl)amino, (propyl)cyclopentylamino, (methyl)cyclohexylamino and the like. "Cycloalkenyl" includes groups such as cyclopentenyl and cyclohexenyl as well as groups with more than one double bond such as 1,3- and 1,4-cyclohexadienyl.

The term "halogen", either alone or in compound words such as "haloalkyl", includes fluorine, chlorine, bromine or iodine. The term "1-2 halogen" indicates that one or two of the available positions for that substituent may be halogen which are independently selected. Further, when used in compound words such as "haloalkyl", said alkyl may be partially or fully substituted with halogen atoms which may be the same or different. Examples of "haloalkyl" include F₃C, ClCH₂, CF₃CH₂ and CF₃CCl₂.

The total number of carbon atoms in a substituent group is indicated by the "C_i-C_j" prefix where i and j are, for example, numbers from 1 to 3; e.g., C₁-C₃ alkyl designates methyl through propyl.

Although there is no definite limit to the size of R¹ and R⁴, optionally substituted alkyl moieties of R¹ commonly include 1 to 6 carbon atoms, more commonly 1 to 4 carbon atoms and most commonly 1 to 3 carbon atoms in the alkyl chain. Optionally substituted alkyl moieties of R⁴ commonly include 1 to 14 carbon atoms, more commonly 1 to 8 carbon atoms and most commonly 1 to 4 carbon atoms in the alkyl chain. Optionally substituted alkenyl and alkynyl moieties of R¹ commonly include 2 to 6 carbon atoms, more commonly 2 to 4 carbon atoms and most commonly 2 to 3 carbon atoms in the alkenyl or alkynyl chain. Optionally substituted alkenyl and alkynyl moieties of R⁴ commonly include 2 to 14 carbon atoms, more commonly 3 to 8 carbon atoms and most commonly 3 to 4 carbon atoms in the alkenyl or alkynyl chain.

As indicated above, the carbon moieties of R¹ and R⁴ may be an aromatic ring or ring system. Examples of aromatic rings or ring systems include a phenyl ring, 5- or 6-membered heteroaromatic rings, 3- to 8-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring systems, aromatic 8-, 9- or 10-membered fused carbobicyclic ring systems and aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring systems wherein each ring or ring system is optionally substituted. The term "optionally substituted" in connection with these R¹ and R⁴ carbon moieties refers to carbon moieties which are unsubstituted or have at least one non-hydrogen substituent. These carbon moieties may be substituted with as many optional substituents as can be accommodated by replacing a hydrogen atom with a non-hydrogen substituent on any available carbon or nitrogen atom. Commonly, the number of optional substituents (when present) ranges from one to four.

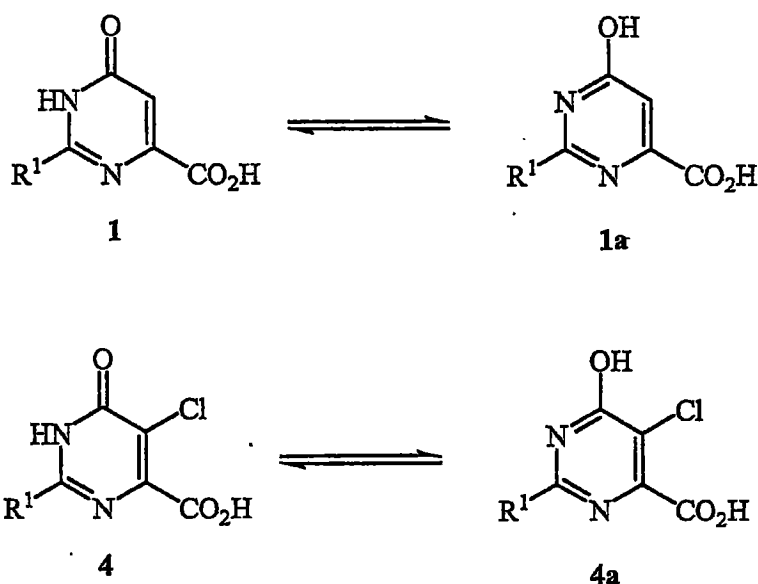
As used herein, the terms "comprises," "comprising," "includes," "including," "has," "having" or any other variation thereof, are intended to cover a non-exclusive inclusion. For example, a composition, process, method, article, or apparatus that comprises a list of elements is not necessarily limited to only those elements but may include other elements not expressly listed or inherent to such composition, process, method, article, or apparatus. Further, unless expressly stated to the contrary, "or" refers to an inclusive or and not to an exclusive or. For example, a condition A or B is satisfied by any one of the following: A is true (or present) and B is false (or not present), A is false (or not present) and B is true (or present), and both A and B are true (or present).

Also, the indefinite articles "a" and "an" preceding an element or component of the invention are intended to be nonrestrictive regarding the number of instances (i.e. occurrences) of the element or component. Therefore "a" or "an" should be read to include one or at least one, and the singular word form of the element or component also includes the plural unless the number is obviously meant to be singular.

Combining chemicals and adding chemicals refers to contacting the chemicals with each other.

Numeric ranges are inclusive of each and every integer value defining the range.

One skilled in the art also recognizes that the compounds of Formulae 1 and 4 are in equilibrium with their respective tautomeric counterparts of Formulae 1a and 4a, as shown in Exhibit 1.

Exhibit 1

Unless expressly stated otherwise, references to Formulae 1 and 4 in the present disclosure and claims are to be construed to include all tautomers, including Formulae 1a and 4a, respectively.

The nitrogen atom in the compounds of Formulae 1, 3, 4, 6, 7 and 8 (including 1a and 4a) can be protonated, allowing said compounds to form acid-addition salts with inorganic or organic acids including but not limited to hydrobromic, hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, or 4-toluenesulfonic acids.

Embodiments of the present invention include:

Embodiment A1. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein R^1 is an optionally substituted carbon moiety.

Embodiment A2. A method of Embodiment A1 wherein R^1 is optionally substituted cyclopropyl or an optionally substituted phenyl.

Embodiment A3. A method of Embodiment A2 wherein R^1 is optionally substituted cyclopropyl.

Embodiment A4. A method of Embodiment A2 wherein R^1 is optionally substituted phenyl.

Embodiment A5. A method of Embodiment A3 wherein R^1 is unsubstituted cyclopropyl.

Embodiment A6. A method of Embodiment A4 wherein R^1 is phenyl substituted at the para position and optionally substituted at other positions.

Embodiment A7. A method of Embodiment A6 wherein R¹ is phenyl substituted with Br or Cl at the para position and optionally substituted with 1-2 halogen at other positions.

5 Embodiment A8. A method of Embodiment A7 wherein R¹ is phenyl substituted with Br or Cl at the para position.

Embodiment A9. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein R⁴ is C₁-C₁₄ alkyl, C₂-C₁₄ alkoxyalkyl, C₂-C₁₄ hydroxyalkyl or benzyl.

Embodiment A10. A method of Embodiment A9 wherein R⁴ is C₁-C₁₄ alkyl, C₂-C₁₄ alkoxyalkyl or C₂-C₁₄ hydroxyalkyl.

10 Embodiment A11. A method of Embodiment A10 wherein R⁴ is C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkoxyalkyl or C₂-C₈ hydroxyalkyl.

Embodiment A12. A method of Embodiment A11 wherein R⁴ is C₁-C₈ alkyl or C₂-C₈ alkoxyalkyl.

Embodiment A13. A method of Embodiment A12 wherein R⁴ is C₁-C₄ alkyl.

15 Embodiment B1. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the alkanol is methanol or ethanol.

Embodiment B2. A method of Embodiment B1 wherein the alkanol is ethanol.

Embodiment B3. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the volume ratio of the first portion of water to the compound of Formula 2a ranges from about 10 to about 0.01.

20 Embodiment B4. A method of Embodiment B3 wherein the volume ratio of the first portion of water to the compound of Formula 2a ranges from about 6 to about 1.

Embodiment B5. A method of Embodiment B4 wherein the volume ratio of the first portion of water to the compound of Formula 2a ranges from about 3 to about 2.

25 Embodiment B6. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the volume ratio of the first portion of water to the alkanol ranges from about 0.01 to about 100.

Embodiment B7. A method of Embodiment B6 wherein the volume ratio of the first portion of water to the alkanol ranges from about 1 to about 50.

30 Embodiment B8. A method of Embodiment B7 wherein the volume ratio of the first portion of water to the alkanol ranges from about 5 to about 10.

Embodiment B9. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the first base is an alkali metal hydroxide.

35 Embodiment B10. A method of Embodiment B9 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.

Embodiment B11. A method of Embodiment B10 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide.

Embodiment B12. A method of Embodiment B9 wherein the molar ratio of the first base to the compound of Formula 2a ranges from about 0.5 to about 2.

Embodiment B13. A method of Embodiment B12 wherein the molar ratio of the first base to the compound of Formula 2a ranges from about 0.7 to about 1.5.

5 Embodiment B14. A method of Embodiment B13 wherein the molar ratio of the first base to the compound of Formula 2a is in a range of about 0.9 to about 1.2.

Embodiment B15. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the pH of the first resultant solution is in a range of about 11 to about 13.

10 Embodiment B16. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein step (1) is conducted at a temperature in a range of about 5 to about 40 °C.

Embodiment B17. A method of Embodiment B16 wherein the temperature is in a range of about 20 to about 30 °C.

15 Embodiment C1. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the first resultant solution comprising the compound of Formula 2b is contacted with the compound of Formula 3 or an acid salt thereof.

Embodiment C2. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the molar ratio of the compound of Formula 3 or an acid salt thereof to the compound of Formula 2a is in a range of about 0.6 to about 1.2.

20 Embodiment C3. A method of Embodiment C2 wherein the molar ratio of the compound of Formula 3 or an acid salt thereof to the compound of Formula 2a is in a range of about 0.6 to about 1.0.

Embodiment C4. A method of Embodiment C3 wherein the molar ratio of the compound of Formula 3 or an acid salt thereof to the compound of Formula 2a is in a range of about 0.7 to about 0.9.

25 Embodiment C5. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the second base is an alkali metal hydroxide.

Embodiment C6. A method of Embodiment C5 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.

30 Embodiment C7. A method of Embodiment C6 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide.

Embodiment C8. A method of Embodiment C5 wherein the molar ratio of the second base to the compound of Formula 3 is in a range of about 2 to about 0.5.

Embodiment C9. A method of Embodiment C8 wherein the molar ratio of the second base to the compound of Formula 3 is in a range of about 1.2 to about 0.8.

35 Embodiment C10. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the pH of the second resultant solution is in a range of about 9 to about 12.

Embodiment C11. A method of Embodiment C10 wherein the pH ranges from about 10.5 to about 11.5.

Embodiment C12. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein step (2) is conducted at a first temperature in a range of about 0 to about 40 °C, and later increased to a second temperature in a range of about 10 to about 70 °C.

Embodiment C13. A method of Embodiment C12 wherein the first temperature is in a range of about 20 to about 40 °C, and the second temperature is in a range of about 50 to about 65 °C.

Embodiment D1. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein the acid added in step (3) is a mineral acid.

Embodiment D2. A method of Embodiment D1 wherein the acid is sulfuric acid or hydrochloric acid.

Embodiment D3. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein after the addition of the acid in step (3), the second resulting solution has a pH in a range of below about 3.

Embodiment D4. A method of Embodiment D3 wherein the pH is in a range of about 1 to about 2.

Embodiment D5. A method as set forth in the Summary of the Invention wherein step (3) is conducted at a first temperature in a range of about 30 to about 55 °C, and later decreased to a second temperature in a range of about 0 to about 20 °C.

Embodiment D6. A method of Embodiment D5 wherein the first temperature is in a range of about 40 to about 45 °C, and the second temperature is in a range of about 0 to about 10 °C.

Embodiment E1. A method as set forth in the Summary of the Invention preparing the compound of Formula 4 wherein the chlorinating agent is selected from the group consisting of chlorine, hypochlorous acid, sulfonyl chloride, sodium hypochlorite, calcium hypochlorite and potassium hypochlorite.

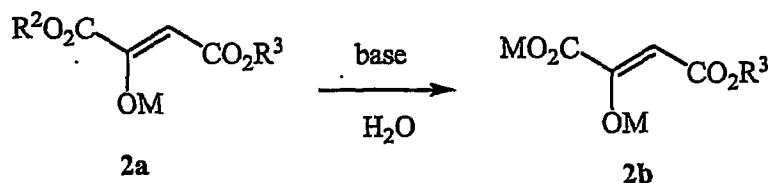
Embodiment E2. A method as set forth in the Summary of the Invention preparing the compound of Formula 6 wherein the chloride displacement agent is selected from the group consisting of phosphorus oxychloride, thionyl chloride, oxalyl chloride, phosgene, diphosgene and triphosgene.

In the following Schemes 1–6 the definitions of R¹, R², R³ and R⁴ in the compounds of Formulae 1 through 8 are as defined above in the Summary of the Invention and description of Embodiments unless otherwise indicated.

The present method for preparing optionally 2-substituted 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid compounds of Formula 1 is illustrated in Schemes 1 and 2. As shown in Scheme 1, in the first step a mixture comprising an oxalacetate diester salt of Formula 2a, a lower alkanol (i.e. C₁–C₄ alkanol) and water is combined with a solution comprising a base dissolved in water. The base is present in sufficient amount such that the

resulting solution comprising the salt of Formula 2b has a pH ranging from about 10 to about 14. In this pH range the ester group geminal to the OM on Formula 2a is believed to be selectively saponified to form the corresponding CO₂M group of Formula 2b.

Scheme 1



wherein M is alkali metal and R² and R³ are independently C₁–C₄ alkyl.

Typically the mixture comprising an oxalacetate diester salt of Formula 2a, C₁–C₄ alkanol and water is formed by adding the salt of Formula 2a to a mixture of the C₁–C₄ alkanol and water, but other orders of addition are possible. Furthermore the oxalacetate diester salt of Formula 2a can be prepared in situ by combining the corresponding oxalacetate diester with the alkanol and/or water containing about one equivalent of sodium or potassium hydroxide or alkoxide. The mixture comprising the oxalacetate diester salt of Formula 2a, C₁–C₄ alkanol and water is typically present as a solution wherein the oxalacetate diester salt is Formula 2a is entirely dissolved but depending on amounts of alkanol and water can also be a suspension wherein some of the oxalacetate diester salt of Formula 2a remains undissolved. While the potassium salt of Formula 2a works satisfactorily for this method, the sodium salt is preferred, as it is conveniently prepared in excellent yield. Although a wide range of carbon-bearing moieties can be used as R² and R³, for reason of cost and convenience, lower alkyl (i.e. C₁–C₄ alkyl) groups, i.e. methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl, are most satisfactory, and short alkyl groups such as ethyl work well.

The C₁–C₄ alkanol is selected from the possible C₁–C₄ alkanols, i.e. methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *sec*-butanol, *tert*-butanol, and their mixtures. Ethanol, optionally containing denaturing alcohols such as isopropanol, has been found to work well for this reaction, but other C₁–C₄ alkanols such as methanol can be used. As the mixture comprises water, ethanol can be conveniently used as its 95 % ethanol–5 % water azeotrope. Typically the volume ratio of the water to the compound of Formula 2a in the mixture before addition of the base ranges from about 0.01 to about 10, more typically from about 1 to about 6, and most typically from about 2 to about 3. Most typically the volume ratio of the water–alkanol mixture to the compound of Formula 2a in the mixture before addition of the base ranges from about 2 to about 6. Typically the volume ratio of the water to the alkanol in the mixture before addition of the base ranges from about 0.01 to about 100, more typically from about 1 to about 50, and most typically from about 5 to about 10. When

ethanol is used as the C₁-C₄ alkanol, about 2.5 volumes of a mixture of about 15 wt % ethanol in water relative to the compound of Formula 2a works well.

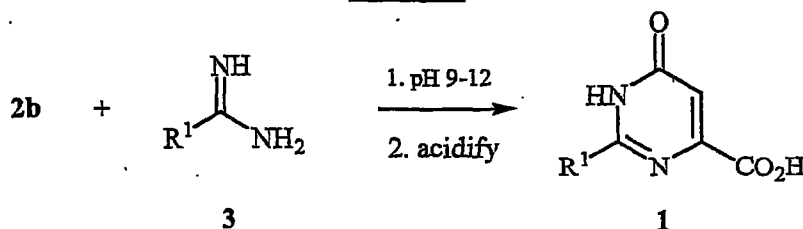
The mixture comprising the oxalacetate diester salt of Formula 2a, C₁-C₄ alkanol and water is combined with a solution of a base in water. Preferably the aqueous solution of the base is added to the mixture comprising oxalacetate diester salt of Formula 2a, C₁-C₄ alkanol and water, as this order of addition prevents the compound of Formula 2a from being temporarily exposed to excessive base. The base needs to be strong enough to provide a pH in the range of about 10 to 14. Most conveniently and inexpensively the base is an alkali metal hydroxide, such as sodium or potassium hydroxide. Typically about 0.5 to about 2, more typically about 0.7 to about 1.5, and most typically about 0.9 to 1.2 molar equivalents of the base is used relative to the compound of Formula 2a. This amount of base is believed to saponify the compound of Formula 2a to form the compound of Formula 2b while providing a final pH in the range of about 10 to 14. Preferably the amount of base is selected so that the final pH is in the range between about 11 and 13.

The base is added as a water solution to the mixture comprising the oxalacetate diester salt of Formula 2a, C₁-C₄ alkanol and water. Typically the water solution of the base comprises about 1 to 50 wt % of base, more typically about 10 to 40 wt.% of base, and most typically about 20 to 30 wt % of base. During the addition of the aqueous base solution the temperature of the reaction mixture is typically maintained between about 5 and 40 °C, and more typically about 20 to 30 °C (e.g., about 25 °C).

The method of Scheme 1 forms a hydrolysate mixture containing predominately the monoalkyl oxalacetate salt compound of Formula 2b, generally in the form of a solution. This solution is typically used directly in unrefined form in the next step. Although the intermediate monoalkyl oxalacetate salt compound of Formula 2b is typically not isolated, based on the high yields for the overall method, yields of the compound of Formula 2b from the step shown as Scheme 1 are reasonably believed to be on the order of 80 to 90 %.

As shown in Scheme 2, in the next step the compound of Formula 1 is prepared by contacting the hydrolysate mixture comprising the compound of Formula 2b formed in the first step with a carboximidamide of Formula 3.

30

Scheme 2

Typically about 0.6 to about 1.2, more typically about 0.6 to about 1, most typically about 0.7 to about 0.9 molar equivalents of the carboximidamide of Formula 3 is employed

relative to the dialkyl ester of Formula 2a used to prepare the intermediate compound of Formula 2b. The carboximidamide of Formula 3 can be either in the form of its free base or in the form of a salt such as its hydrochloride salt. Although the hydrolysate mixture can be added to the carboximidamide of Formula 3, typically the carboximidamide is added to the hydrolysate mixture. The carboximidamide can be contacted directly with the hydrolysate mixture, or it can be added as a solution in a suitable solvent, such as water or a lower alkanol.

Typically the carboximidamide of Formula 3 is contacted with the hydrolysate mixture at a temperature between about 0 and about 40 °C, more typically between about 20 to about 40 °C, preferably between about 20 to about 30 °C. As is discussed below, the temperature is often subsequently raised to accelerate completion of the reaction.

For this reaction step the solution formed needs to have a pH in the range from about 9 to about 12, preferably about 10 to about 12, more preferably about 10.5 to about 11.5. A sufficient amount of base is thus added to provide this pH range. If the carboximidamide of Formula 3 is used in the form of its free base, the amount of additional base needed to achieve the range of about 9 to 12 can be zero. However, if the carboximidamide of Formula 3 is in the form of a salt, such as its hydrochloride salt, a sufficient amount of base is needed to provide the needed pH range. Although the base can be added to the carboximidamide salt or a solution thereof before adding the carboximidamide to the hydrolysate mixture, or the base can be added to the hydrolysate mixture before adding the carboximidamide salt, preferably the base is added to the hydrolysate mixture after addition of the carboximidamide salt. The base needs to be sufficiently strong to provide the needed pH; an alkali metal hydroxide such as sodium or potassium hydroxide works well for this purpose. When the carboximidamide of Formula 3 is in the form of a salt, the molar equivalents of the base relative to the carboximidamide is typically in the range of about 0.5 to about 2, and more typically in the range of about 0.8 to about 1.2. Typically the base is dissolved in a solvent such as water before addition to the reaction mixture.

After the carboximidamide of Formula 3 is combined with the hydrolysate mixture together with an amount of base needed to provide a pH range of about 9 to 12 in the reaction mixture, the reaction mixture is often warmed to accelerate completion of the reaction. For this purpose the temperature is typically adjusted to about 10 to about 70 °C, and more typically to about 50 to about 65 °C.

The reaction forms the compound of Formula 1 as its carboxylate salt, which generally is dissolved in the reaction mixture. To isolate the compound of Formula 1, the reaction mixture is typically cooled to a temperature of about 55 °C or lower (e.g., between about 30 and 55 °C, often conveniently about 45 °C), and an acid is added to acidify the reaction mixture and convert the compound of Formula 1 from its carboxylate salt to its free acid form. The usual common mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid or

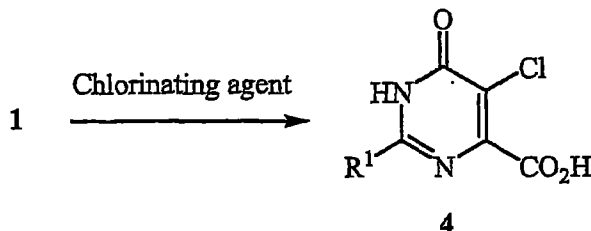
phosphoric acid work well. The acid is added in sufficient amount to lower the pH of the reaction mixture below about 3, typically in the range of about 1 to about 2. Often under these conditions the product of Formula 1 will crystallize. The reaction mixture is then preferably cooled to the range of about 0 to about 10 °C to promote crystallization, and the solid product is collected by filtration, washing and drying. If the product of Formula 1 does not form a solid, it can be isolated by extracting the reaction mixture with a suitable water-immiscible solvent such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, drying, and evaporating the solvent.

The method of Schemes 1 and 2 is illustrated in Step B of Example 1. The carboximidamide compounds of Formula 3 can be prepared by methods known in the art, including the improved modifications taught in U.S. Patents 4,323,570 and 4,012,506. The preparation of a compound of Formula 3 is illustrated in Step A of Example 1.

Thus 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid compounds of Formula 1 can be conveniently prepared in good yield from compounds of Formula 2a and 3 according to the aforescribed method. The 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid compounds of Formula 1 prepared by this method can then be transformed using further reaction steps into a variety of optionally substituted 4-pyrimidinecarboxylic acids and esters.

The first subsequent reaction, shown in Scheme 3, prepares a compound of Formula 4 by contacting the compound of Formula 1 with a chlorinating agent.

Scheme 3



This method involves the replacement of the hydrogen at the 4-position on the 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinyl ring with chlorine. As is known in the art, a variety of chlorinating agents (i.e. reagents that replace hydrogen atoms in organic molecules with chlorine) can be used for this type of transformation. Described below are illustrative procedures for the method when the chlorinating agent is chlorine, hypochlorous acid, sulfuryl chloride or inorganic hypochlorite such as sodium hypochlorite, calcium hypochlorite and potassium hypochlorite.

In one procedure, a compound of Formula 1 is suspended in an inert solvent, typically about 3 to 6 volumes of water, optionally containing 0.5 to 3.5 molar equivalents of mineral acid, preferably hydrochloric acid. About 0.95 to about 1.2 molar equivalents of a chlorinating agent, preferably chlorine or hypochlorous acid (HOCl), is added with good agitation at about 10 to about 35 °C. If hypochlorous acid is used, it can be generated in situ

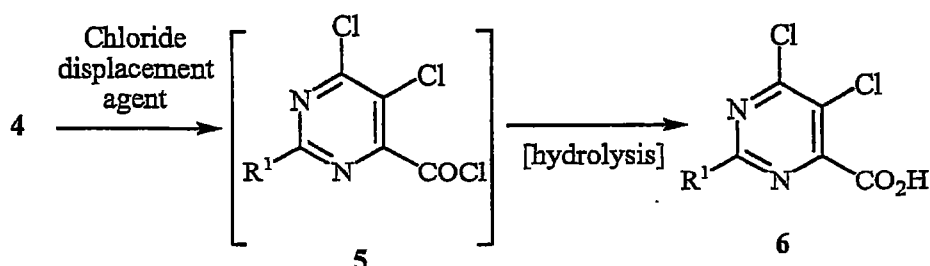
by adding at least 1 molar equivalent of mineral acid to the suspension of the compound of Formula 1 prior to adding an inorganic hypochlorite, preferably sodium hypochlorite (NaOCl) as typically a 5 to 14 % aqueous solution. Excess chlorinating agent can be removed by purging with an inert gas or by adding a reducing agent such as sodium sulfite.

- 5 If the product of Formula 4 forms a solid, it can be isolated by filtration. If the product of Formula 4 does not form a solid, it can be isolated by extraction of the aqueous reaction mixture with a water-immiscible solvent, such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, drying, and evaporating the extraction solvent. This procedure is illustrated in Step C1 of Example 1.

- 10 In another procedure, the compound of Formula 1 is dissolved in an inert solvent, preferably about 1.5 to about 4 volumes of water, optionally containing about 0 to 3.5 molar equivalents of inorganic base, preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide. About 0.95 to about 1.2 molar equivalents of a chlorinating agent, preferably chlorine or sodium hypochlorite (NaOCl, typically as a 5 to 14 % aqueous solution), is added with good
- 15 agitation to the reaction mixture at about 0 to 70 °C, typically about 10 to 35 °C. When sodium hypochlorite is used as chlorinating agent, the amount of base is preferably about 0.85 to 1.2 molar equivalents relative to the compound of Formula 1. Excess chlorinating agent can be removed by purging with an inert gas or by adding a reducing agent such as sodium sulfite. The reaction mixture is then acidified by adding a mineral acid, such as
- 20 concentrated hydrochloric acid, to lower the pH to about 0.5 to 3 and produce the free acid form of the compound of Formula 4. If the product of Formula 4 is a solid, it can be isolated by filtering. If the product of Formula 4 is not a solid, it can be isolated by extraction of the aqueous reaction mixture with a water-immiscible solvent, such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, drying, and evaporating the extraction solvent. This procedure is illustrated in
- 25 Step C2 of Example 1.

The second subsequent reaction, shown in Scheme 4, prepares a compound of Formula 6 by contacting the compound of Formula 4 with a chloride displacement agent.

Scheme 4



- 30 This method involves the replacement of the 6-oxo function on the 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinyl ring with chlorine. As is known in the art, a variety of chloride displacement agents (i.e. reagents that replace hydroxy moieties in organic molecules with chlorine) can

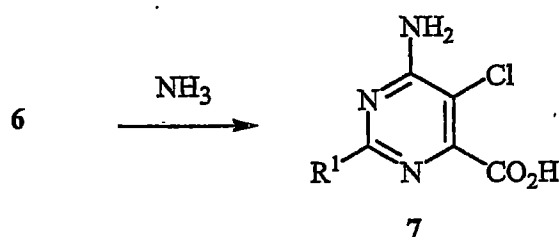
be used for this type of transformation. As the hydroxyl moiety on the carboxylic acid function can also be replaced by chlorine, contact with chloride displacement agents often result in formation of intermediate acyl chlorides of Formula 5, wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety, which are hydrolyzed on contact with water during reaction work up to provide the compounds of Formula 6. Described below are illustrative procedures for the method when the chloride displacement agent is phosphorus oxychloride, thionyl chloride, oxalyl chloride, phosgene, diphosgene or triphosgene.

In one procedure, a compound of Formula 4 is combined with about 2 to about 4 molar equivalents of chloride displacement agent such as phosphorus oxychloride. Optionally about 0.05 to 1.0 molar equivalents of *N,N*-dimethylformamide (DMF), typically without added solvent, is also included in the reaction mixture. The reaction mixture is maintained at a temperature between about 10 and about 100 °C, typically between about 70 and about 95 °C. Excess phosphorus oxychloride can be conveniently removed by distillation at a pressure of about 6 to 30 kPa. The reaction mixture (believed to consist of the acid chloride intermediate of Formula 5 and polymeric chlorophosphoric acids) is then carefully added to water optionally containing about 20 to 40 % of a water-miscible organic co-solvent, preferably *tert*-butanol. About 25 wt % of *tert*-butanol in the mixture works well. If the product of Formula 6 is a solid, the resulting mixture can be further diluted with water to promote crystallization. The suspension of the crystalline product of Formula 6 is then filtered, washed with water, and typically dried. If the product of Formula 6 does not form a solid, it can be isolated by extracting the reaction mixture with a suitable water-immiscible solvent such as ether, dichloromethane or ethyl acetate and drying the solution. The solvent can be evaporated to isolate the compound of Formula 6, or if the solvent is suitable for the next reaction, the solution can be used directly. This procedure is illustrated in Step D1 of Example 1.

In another procedure, a compound of Formula 4 is mixed with about 2 to 4 volumes of an aprotic organic solvent, such as ethyl acetate, tetrahydrofuran or 1,2-dichloroethane, optionally about 0.02 to 0.2 molar equivalents of *N,N*-dimethylformamide, and about 2.0 to about 3.0 molar equivalents of a chloride displacement agent, preferably thionyl chloride, oxalyl chloride or phosgene. The reaction mixture is maintained at typically about 20 to 100 °C, preferably at about 50 to 70 °C, for typically 2 to 12 h. The reaction mixture (believed to consist of the acid chloride intermediate of Formula 5) is then carefully added to water with agitation. The product of Formula 6 can be isolated or a solution formed as described for the first procedure. The present procedure is illustrated in Step D2 of Example 1.

The third subsequent reaction, shown in Scheme 5, prepares a compound of Formula 7 by contacting the compound of Formula 6 with ammonia.

Scheme 5

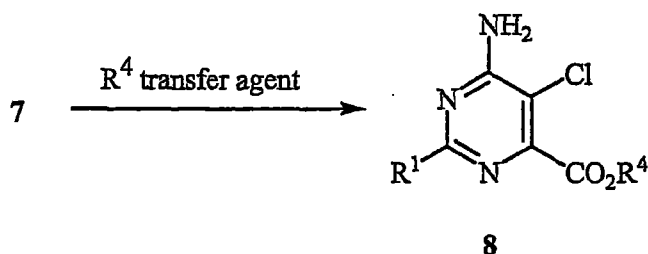


This method involves the replacement of the chlorine at the 6-position on the pyrimidinyl ring with an amino function. As is known in the art, this type of transformation generally involves contact of 6-chloropyrimidine compounds with ammonia. Typically the ammonia is provided from a supply cylinder or as a concentrated solution in a solvent (e.g., ammonium hydroxide), although ammonia can also be formed in situ by contact of ammonium salts such as ammonium chloride or ammonium sulfate with bases. Described below is an illustrative procedure.

In this procedure, a compound of Formula 6 is mixed with ammonia in a solvent. Although only about 1 molar equivalent of ammonia is stoichiometrically needed if another base is present, typically ammonia is the only base present and 3 to 7 molar equivalents of ammonia are used to obtain a rapid reaction rate. A wide variety of inert solvents can be used, including water, alkanols such as ethanol, and ethers such as tetrahydrofuran; water is inexpensive and often works well. The reaction mixture is maintained at a temperature in the range of about 0 to 100 °C, typically about 80 to 90 °C, and at a pressure typically in the range of about 100 (i.e. atmospheric pressure) to about 500 kPa. Under these conditions the reaction is typically complete in about 1 to 5 h. The product of Formula 7 can be isolated by cooling the mixture, optionally venting excess pressure, distilling to remove excess ammonia and solvent, adding 1 to 2 molar equivalents of mineral acid, preferably aqueous hydrochloric acid, to lower the pH of about 2. If the product of Formula 7 forms solid, it can be collected by filtration, washed with water and dried. If the product of Formula 7 does not form a solid, it can be isolated by extracting the reaction mixture with a suitable water-immiscible solvent such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, drying, and evaporating the solvent. This procedure is illustrated in Step E of Example 1.

The fourth subsequent reaction, shown in Scheme 6, prepares a compound of Formula 8 by contacting the compound of Formula 7 with an R^4 transfer agent.

Scheme 6



wherein R^4 is an optionally substituted carbon moiety.

This method involves conversion of the carboxylic acid group (CO_2H) on the compound of Formula 7 to the corresponding ester group (CO_2R^4) on the compound of Formula 8. Conversion of carboxylic acids to esters is one of the oldest known transformations in organic chemistry, and an enormous variety of procedures are known. For reviews, see for example, C. A. Buehler and D. E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 802–827. Most direct procedures involve contacting carboxylic acids with alcohols (e.g., R^4OH) in the presence of an acid catalyst or a dehydrating coupling agent, or contacting with compounds providing the alcohol moiety and also consuming the water formed (e.g., orthoesters, carbonates) also typically in the presence of an acid catalyst, or contacting carboxylic acids in the presence of a base with alkylating agent-type chemical compounds in which the R^4 radical is bonded to a nucleofuge (e.g., R^4X wherein X is a nucleophilic reaction leaving group, also known as a nucleofuge). Such dehydrating coupling agents as dicyclohexyl carbodiimide, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide, 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride and carbonyl diimidazole are well known in the art, but in view of their cost and the potential interference of the amino group, acid catalysis is the preferred means of preparing compounds of Formula 8 from compounds of Formula 7 and alcohols of formula R^4OH . In the method of Scheme 6 compounds such as alcohols of formula R^4OH , orthoesters (e.g., $(\text{R}^4\text{O})_3\text{CR}^a$ wherein R^a is H, OR^4 or an optionally substituted carbon moiety), carbonates (e.g., $\text{R}^4\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$) and compounds of formula R^4X are R^4 transfer agents, as they provide the R^4 moiety needed for transforming the carboxylic acid group of the compound of Formula 7 to the ester group of the compound of Formula 8. As defined in the present disclosure and claims, “ R^4 transfer agent” means a chemical compound capable of transferring the radical R^4 to a carboxylic acid group (i.e. CO_2H) or derived carboxylate acid anion (i.e. $\text{CO}_2^\ominus$) to form the corresponding ester (i.e. CO_2R^4). Acid-catalyzed reaction of alcohols of formula R^4OH and corresponding orthoesters of formula $(\text{R}^4\text{O})_3\text{CR}^a$ and carbonates of formula $\text{R}^4\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$ as the R^4 transfer agent work best when they are liquid at the reaction temperature and of comparatively moderate molecular complexity and size (e.g., molecular weights less than 200, preferably less than 150). Reaction with R^4X as the

R⁴ transfer agent works well for R⁴ groups of both small and large structural size and complexity. Described below are illustrative procedures for this method.

In a procedure using an alcohol of formula R⁴OH as the R⁴ transfer agent with an acid catalyst, a compound of Formula 7 is mixed with typically about 2 to 10 volumes of the alcohol of formula R⁴OH and a strong acid as a catalyst. Strong protic acids have a pK_a of less than 3. Examples of useful strong protic acids include phosphoric acid, sulfuric acid, hydrogen chloride, trifluoroacetic acid, *p*-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, methanesulfonic acid and trifluoromethanesulfonic acid. The acids is preferably concentrated and contain as little water as feasible. Hydrogen chloride can be advantageously generated by adding thionyl chloride to the alcohol. Useful strong protic acids also include solid catalysts such as sulfonated polystyrene and perfluorinated ion-exchange resins such as Nafion®. Concentrated sulfuric acid is an inexpensive acid that works well for this method. Besides protic acids, a Lewis acid such as boron trifluoride (e.g., BF₃ etherate) can be used as the strong acid. Typically about 2 to 4 molar equivalents of the acid is used relative to the compound of Formula 7, but lesser or greater amounts can be used. The acid is typically added to the reaction mixture last. Addition of the acid can be highly exothermic, so cooling of the reaction mixture may be needed to maintain the desired reaction temperature and prevent excessive boiling of the alcohol. Typically the reaction mixture is maintained at a temperature of about 20 to 100 °C, often around 70 °C. Under these conditions the reaction typically reaches maximum conversion in about 2 to 24 h. The reaction can be accelerated and higher conversions to the ester achieved by distilling out the water that is produced; adding more alcohol and/or acid catalyst may be desirable to compensate for any distilled out the reaction mixture along with the water. At the completion of the reaction the mixture can be concentrated to remove most of the alcohol (R⁴OH) if it has a sufficiently low boiling point. Such concentration can also remove volatile acids such as hydrogen chloride. Polymeric acid catalysts can be removed by filtration. The reaction mixture is typically cooled to about 0 to 35 °C and diluted with water, typically 4 to 8 volumes. The pH is typically adjusted in about 5 to 10, most typically around 7, by adding bases (e.g., alkyl metal and alkaline earth metal hydroxides and carbonates such as sodium hydroxide, calcium hydroxide and sodium carbonate) and also acids (e.g., acetic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid) if needed to titrate to a particular pH. If the product of Formula 8 forms a solid, it can be isolated by filtration, washing and drying. If the product of Formula 8 does not form a solid, it can be isolated by extraction with a water-immiscible solvent such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, drying the solution and evaporating the solvent. Unreacted starting compound of Formula 7 can often be recovered by acidifying the aqueous mixture to about pH 2 and concentrating the mixture to cause separation of the compound of Formula 7. This procedure is illustrated in Step F1 of Example 1.

In a procedure using an orthoester of formula $(R^4O)_3CR^a$ or a carbonate of formula $R^4OC(O)OR^4$ as the R^4 transfer agent, a strong acid is also typically used as a catalyst. The most common orthoesters are orthoformates (i.e. R^a is H) and orthoacetates (i.e. R^a is CH_3). At least one molar equivalent of the orthoester of formula $(R^4O)_3CR^a$ or carbonate of formula $R^4OC(O)OR^4$ is stoichiometrically needed relative to the carboxylic acid of Formula 7 to prepare the ester in the absence of other R^4 transfer agents, but about 2 to 8 molar equivalents are typically used to rapidly achieve high yields of ester and to serve as a solvent. Other solvents can also be included in the reaction mixture, such as ethers like tetrahydrofuran and *p*-dioxane and alcohols of formula R^4OH , which can also function as R^4 transfer agents under the reaction conditions. If an additional solvent is included in the reaction mixture, it is typically present in up to about 10 volumes relative to the compound of Formula 7. Generally the same acids useful for esterification with alcohols are also useful for esterification with orthoesters and carbonates. Typically about 2 to 4 molar equivalents of the acid is used relative to the compound of Formula 7, but lesser or greater amounts can be used. The acid is typically added to the reaction mixture last. Cooling may be needed during addition of the acid to prevent excessive temperatures. The reaction mixture is typically maintained at a temperature between about 20 and 100 °C, most typically between about 70 to 80 °C. Under these conditions the reaction is typically complete in about 4 to 24 h. If boiling points allow, excess orthoester, carbonate, alcohol and/or acid catalyst can be removed by distillation or evaporation to give a concentrated residue. The reaction mixture can be worked up and the ester product of Formula 8 isolated using techniques similar to those described for the preceding procedure using an alcohol of formula R^4OH as the R^4 transfer agent. This procedure is illustrated in Step F2 of Example 1.

In a procedure using a compound of formula R^4X as the R^4 transfer agent, X is a nucleofuge. Compounds of formula R^4X are frequently referred to as alkylating agents although R^4 can be optionally substituted carbon moieties besides alkyl. Typically X is the conjugate base of an acid. Common nucleofuges include halogen (e.g., Cl, Br, I), sulfates such as $OS(O)_2OR^4$, and sulfonates such as $OS(O)_2CH_3$ (methanesulfonate), $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2Ph$ -*p*- CH_3 (*p*-toluenesulfonate). However, nucleofuges useful for forming esters also include pyrocarbonates, silicates and phosphonates. Nucleofuges also include ethers (e.g., R^4OR^4) when the R^4 transfer agent is an oxonium salt (e.g., $O(R^4)_3^+ BF_4^-$). The compound of Formula 7 is contacted with the compound of formula R^4X typically in a polar solvent such as acetone, acetonitrile or dimethyl sulfoxide (DMSO) and in the presence of a base. Typically about 1 to 2 equivalents each of the compound of formula R^4X and the base are used relative to the compound of Formula 7. Suitable bases include organic amines such as tributylamine and *N,N*-diisopropylethylamine and inorganic bases such as alkali and alkaline earth metal carbonates, oxides, hydroxides and phosphates (e.g., Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $LiOH$, Li_2O , $NaOH$, KOH , Na_3PO_4 , K_3PO_4). The base and the compound of formula R^4X

can be added either sequentially or simultaneously. Typically the reaction mixture is maintained at a temperature between about 0 and 120 °C, more typically between about 10 and 80 °C. Maintaining good agitation is important particularly if the base is an inorganic base not readily soluble in the reaction solvent. The rate of reaction can vary substantially depending upon conditions, but typically the reaction is complete in about 1 to 24 h. To work up the reaction mixture, excess solvent, R⁴X and/or base can be removed by evaporation under reduced pressure or distillation, and excess base can be neutralized or removed by extraction with acid. If the compound of Formula 8 is a solid, dilution of the reaction mixture with water (e.g., about 4 to 10 volumes) often results in crystallization of the Formula 8 compound, which can then be collected under filtration, washed and dried. If the compound of Formula 8 does not crystallize from the aqueous mixture, it be extracted using a water-immiscible solvent such as ether, dichloromethane or ethyl acetate, the solution dried, and the solvent evaporated to leave the compound of Formula 8. This procedure is illustrated in Step F3 of Example 1.

Compounds of Formulae 7 and 8 have been reported to have biological utility. In particular, PCT Patent Publication WO 2005/063721 discloses compounds of Formulae 7 and 8 wherein R¹ is, for example, cyclopropyl or phenyl substituted with Br or Cl at the phenyl para position, and R⁴ is, for example, C₁-C₁₄ alkyl, C₂-C₁₄ alkoxyalkyl, C₂-C₁₄ hydroxyalkyl or benzyl, as being useful as herbicides.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever. Steps in the following Examples illustrate a procedure for each step in an overall synthetic transformation, and the starting material for each step may not have necessarily been prepared by a particular preparative run whose procedure is described in other Examples or Steps. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane; "s" means singlet, "m" means multiplet, "br s" means broad singlet.

EXAMPLE 1

Preparation of methyl 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylate

Step A: Preparation of cyclopropanecarboximidamide monohydrochloride

A 1-L reactor equipped with a thermocouple, subsurface gas feed line, hydrogen chloride cylinder, cylinder balance and nitrogen bubbler was flushed with nitrogen and charged with cyclopropanecarbonitrile (100 g, 1.5 mol), methanol (48 g, 1.5 mol) and toluene (400 mL). The reaction mixture was maintained at 15 °C under slight nitrogen positive pressure while feeding anhydrous hydrogen chloride (57 g, 1.55 mol) below the reaction mixture surface over 2 h. Then the reaction mixture was stirred for 16 h at 23 °C.

Excess hydrogen chloride was purged by bubbling nitrogen below the reaction mixture surface and venting the effluent gas through a water scrubber over 2 h. The mixture was cooled to 5 °C, and then a solution of ammonia in methanol (240 mL of a 7 M solution, 1.7 mol) was added over 10 minutes while maintaining the temperature below 25 °C. After
5 being allowed to stand an additional 1 h, the reaction mixture was distilled at reduced pressure to remove the excess methanol. The product was filtered, washed with toluene (100 mL), and suction-dried to give 170 g (94 % yield) of the title compound as a solid.
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.8 (br s, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.1 (m, 4H).

Step B: Preparation of 2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid

10 A 500-mL jacketed reactor equipped with a pH meter, temperature probe and metering addition funnel was charged with denatured ethanol (contained 5 % 2-propanol, 30 mL) and water (150 mL). The reaction mixture was stirred while diethyl oxalacetate, sodium salt (70 g, 0.33 mol) was added over 10 minutes. A solution of 25 % aqueous NaOH (14 g, 56 mL, 0.35 mol) was metered into the stirring vortex over 1 h while maintaining the
15 temperature in a range of 25 to 30 °C. The reaction mixture was stirred for an additional 30 minutes at 30 °C, and cyclopropanecarboximidamide monohydrochloride (32 wt % solution in water, 32 g, 0.267 mol) was added. A solution of 25 % aqueous NaOH (31 g, 0.19 mol) was added at a temperature ranging from 30 to 35 °C over about 1 h so as to maintain the pH in the range of 10.5-11.5. Then the resulting orange mixture was gradually heated to 60 °C
20 over a period of 1 h and held at the same temperature for additional 30 minutes. The reaction mixture was cooled to 45-50 °C, and hydrochloric acid (37 wt. % in water, 50 mL, 0.60 mol) was added over 1 h at about 45 °C (CAUTION: foaming) until the pH reached to about 1.5. The reaction mixture was cooled to 5 °C and filtered. The resulting wet cake was washed with water (3 x 20 mL), suction-dried, and dried in a vacuum-oven at 70 °C for 16 h
25 to afford 42 g (85 % yield) of the title compound as a beige solid (97 % purity by HPLC assay) decomposing at 235-236 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.58 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.2, 169.0, 157.3, 116.8, 17.7, 14.1.

Step C1: Preparation of 5-chloro-2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidine-carboxylic acid

30 A 2-L Morton flask with overhead stirrer, thermocouple and addition funnel was charged with 2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid (161 g, 0.90 mol), hydrochloric acid (37 wt. % in water, 300 g, 250 mL, 3 mol) and water (400 mL). The reaction mixture was stirred at 5-10 °C, and sodium hypochlorite (14 wt % aqueous
35 solution, 522 g, 0.99 mol) was added over 2 h. The reaction mixture was maintained at 10-12 °C for 1 h until a KI-starch paper test using sodium sulfite showed no remaining hypochlorite. The resulting mixture was cooled and filtered. The collected solid was washed

with cold water (160 mL), and dried to constant weight in a vacuum-oven at 50 °C to give 169 g (88 % yield) of the title compound as a solid melting at 189-190 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13.4 (br s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

Step C2: Another preparation of 5-chloro-2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid

A 500 mL multi-neck flask with overhead stirrer, thermocouple and addition funnel was charged with 2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid (36 g, 0.20 mol), water (70 mL) and 50 wt. % aqueous NaOH (14.4 g, 0.18 mol). The mixture was stirred at 10 °C, and 10.3 % aqueous NaOCl (160 g, 0.22 mol) was added over 1.5 h with cooling to maintain the reaction mixture at 10 °C. The mixture was cooled to 5 °C, and sodium sulfite was added until KI-starch paper gave negative test results. Hydrochloric acid (37 wt. % in water, 44.3 g, 0.443 mol) was added at 5 °C over about 30 minutes to lower the pH to 0.8. The mixture was filtered, and the collected solid was washed with cold 1 N HCl (20 mL), and dried to constant weight in a vacuum-oven at 50 °C to give 40.9 g (95 % yield) of the title compound as a solid melting at 189-190 °C.

Step D1: Preparation of 5,6-dichloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid

Phosphorus oxychloride (363 g, 221 mL, 2.37 mol) and 5-chloro-2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid (169 g, 0.79 mol) were added to a 1-L flask and heated at 90 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled to 30 °C and added over 60 minutes into a 2-L jacketed reactor containing a well-stirred mixture of *t*-butanol (280 mL) and water (750 mL) while maintaining the temperature at 5-10 °C. After the addition of the reaction mixture was about 70 % complete, the aqueous *t*-butanol mixture was seeded to initiate crystallization, and the addition of the reaction mixture was continued. At the end of the addition, water (750 mL) was added gradually at 10-15 °C, and the mixture was stirred for an additional 1 h. The resulting mixture was cooled to 5 °C, filtered, and the collected solid was washed with water (3 x 50 mL). The resulting wet cake was dried in a vacuum-oven at 60 °C to give 156 g (85 % yield) of the title compound as a solid melting at 126-127 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.23 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.0 (m, 2H).

Step D2: Another preparation of 5,6-dichloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid

A 500 mL multi-neck flask with overhead stirrer, thermocouple and condenser was charged with 5-chloro-2-cyclopropyl-1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinecarboxylic acid (35.0 g, 0.163 mol), ethyl acetate (105 mL) and *N,N*-dimethylformamide (1.19 g, 0.016 mol) at room temperature. Thionyl chloride (48.5 g, 0.408 mol) was added at room temperature over 50 minutes, and the reaction mixture was heated at 68 °C for 7 h. The reaction mixture

was cooled to 25 °C and added over 30 minutes into a 500-mL multi-neck flask containing water (100 mL) while maintaining the temperature at 10-20 °C. The resulting mixture was stirred for additional 30 minutes, and the organic layer was separated from the aqueous layer. The aqueous layer was extracted with additional ethyl acetate (20 mL), and the combined
5 organic layers were washed with water. The organic layer containing 35.0 g (93% yield) of the title product was directly carried over to the next step.

Step E: Preparation of 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid

A 3-L flask was charged with 5,6-dichloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid (280 g, 1.2 mol), ammonia (28 wt % in water, 350 g, 5.76 mol) and water (1.26 L). The
10 reaction mixture was heated at 80 °C for 5 h, and excess water (about 600 mL) was removed by distillation at 50 °C/9 kPa. After cooling to 20 °C, the reaction mixture was acidified to pH 2 with aqueous hydrochloric acid (132 g, 110 mL, 1.32 mol), cooled to 5 °C, and filtered. The filtered wet cake was washed with water (2 x 200 mL) and dried in a vacuum-oven at
15 55 °C to give about 270 g of the title compound as a monohydrate, which contained 8.3 wt % of water measured by Karl Fischer titration, and decomposed at 152 °C (after crystallization from hot ethanol).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.4 (br s, 3H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (m, 4H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 172.3, 169.5, 163.9, 158.5, 108.8, 21.1, 13.8.

Step F1: Preparation of methyl 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidine-carboxylate

A 1-L flask equipped with a nitrogen bubbler connected to a trap and caustic-containing scrubber, an addition funnel, reflux condenser and thermocouple, was charged with 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid monohydrate (144 g, 0.62 mol) and methanol (500 mL). Thionyl chloride (185 g, 115 mL, 1.58 mol) was added
25 over about 30 minutes with cooling, and then the reaction mixture was heated at 60 °C for 12 h. The resulting mixture was concentrated at 40-45 °C/6 kPa to remove excess methanol (about 300 mL), and the reaction mixture was diluted with water (580 mL). Phenolphthalein (5 mg) was added, and 50 % aqueous NaOH (80 g, 1.0 mol) was added dropwise with cooling at 10-25 °C to bring the pH to about 9 as indicated by appearance of pink color.
30 Then just enough 1 N aqueous hydrochloric acid was added to extinguish the pink color. The resulting slurry was cooled to 5 °C and filtered. The filtered wet cake was washed with water and dried to constant weight at 50 °C/6 kPa to give 123 g (80 % yield) of the title compound with 98 % purity by HPLC analysis as a solid melting at 147-148 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 5.4 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.04 (m, 4H).

35 The remaining filtrate was acidified with hydrochloric acid (37 wt. % in water) to bring the pH to about 2, and then concentrated in vacuo. The resulting slurry was filtered;

washed with water, and dried to give 14 g of unreacted 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid (10 % recovered yield).

Step F2: Another preparation of methyl 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylate

- 5 A 500 mL multi-neck flask equipped with nitrogen bubbler, addition funnel, reflux condenser, and thermocouple was charged with 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid monohydrate (47.8 g, 0.206 mol), methanol (32 g) and dimethyl carbonate (94.5 g, 1.05 mol). Concentrated sulfuric acid (50.0 g, 0.500 mol) was added over about 30 minutes with cooling to maintain the temperature below 60 °C, and then the
10 reaction mixture was heated at 70 °C for 10 h. The resulting mixture was cooled to 15 °C and diluted with 250 mL of water. The pH of the reaction mass was raised to 5-8 by adding about 42.7 g (0.534 mol) of 50 wt % aqueous NaOH over 30 minutes with cooling to maintain the temperature in the range of 10-15 °C. The resulting slurry was cooled to 5 °C and filtered. The filtered wet cake was washed with water and dried to constant weight at
15 50 °C to give 43.3 g (93.5 % yield) of the title compound with 98 % purity as a solid melting at 147-148 °C.

Step F3: Another preparation of methyl 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylate

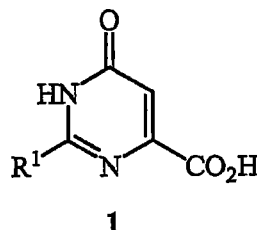
- 20 A 200-mL reactor equipped with a 10-mL jacketed addition funnel below a cold-finger condenser at -10 °C, a nitrogen inlet and overhead stirring was charged with tributylamine (20.4 g, 0.11 mol) and DMSO (45 mL). The mixture was stirred at 25 °C, and 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-4-pyrimidinecarboxylic acid monohydrate (23.1 g, 0.1 mol) was added in portions. The reaction mixture was stirred at 30 °C while bromomethane (13.3 g, 8 mL, 0.14 mol) was condensed into the jacketed addition funnel and then added to
25 the reaction mixture over 30 minutes. The mixture was stirred for an additional 3 h and then added over about 30 minutes to a reactor charged with water (200 mL) at 25 °C. The resulting slurry was cooled to 5 °C and filtered. The filtered cake was washed with water (2 x 30 mL) and dried at 60 °C in a vacuum-oven for 16 h to give 18.4 g (81 % yield) of the title compound as an off-white solid melting at 147-148 °C.

- 30 By the present method, the following compounds of Tables 1-4 can be prepared. The following abbreviations are used in the Table which follow: *t* means tertiary, *i* means iso, Me means methyl, Et means ethyl, Pr means propyl, *i*-Pr means isopropyl, *c*-Pr means cyclopropyl, Bu means butyl, *i*-Bu means isobutyl, and S(O)₂Me means methylsulfonyl.

CLAIMS

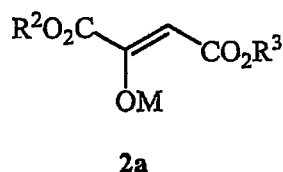
What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula 1,

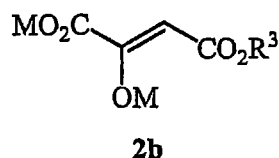


- 5 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety;
comprising the steps of:

- (1) contacting a mixture comprising (a) a compound of Formula 2a



- 10 wherein M is alkali metal and R² and R³ are independently C₁-C₄ alkyl, (b) a C₁-C₄ alkanol,
and (c) a first portion of water, with a solution comprising a first base and a second portion
of water, said base being in an amount sufficient to create a first resultant solution having a
pH ranging from about 10 to about 14, said first resultant solution comprising a compound
of Formula 2b,

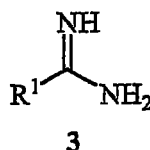


15

wherein M and R³ are defined as above for Formula 2a;

- (2) contacting the first resultant solution comprising the compound of Formula 2b with
a compound of Formula 3 or an acid salt thereof or with a solution comprising a compound
of Formula 3 or an acid salt thereof,

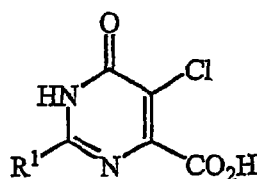
20



wherein R¹ is defined as above for Formula 1, and a second base in an amount sufficient to create a second resultant solution having a pH ranging from about 9 to about 12, said second resultant solution comprising a salt of the compound of Formula 1; and

(3) adding an acid to the second resultant solution comprising the salt of the compound of Formula 1 to form the compound of Formula 1.

2. The method of Claim 1 wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or an optionally substituted phenyl.
3. The method of Claim 2 wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl.
4. The method of Claim 3 wherein R¹ is cyclopropyl.
5. The method of Claim 1 wherein the first base added in step (1) is an alkali metal hydroxide.
6. The method of Claim 5 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.
7. The method of Claim 1 wherein the pH of the first resultant solution in step (1) is in a range of about 11 to about 13.
8. The method of Claim 1 wherein the molar ratio of the compound of Formula 3 or an acid salt thereof to the compound of Formula 2a is in a range of 0.7 to about 0.9.
9. The method of Claim 1 wherein the second base added in step (2) is an alkali metal hydroxide.
10. The method of Claim 9 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.
11. The method of Claim 1 wherein the pH of the second resultant solution in step (2) is in a range of about 10.5 to about 11.5.
12. The method of Claim 1 wherein the acid added in step (3) is a mineral acid.
13. The method of Claim 12 wherein the acid is sulfuric acid or hydrochloric acid.
14. A method for preparing a compound of Formula 4

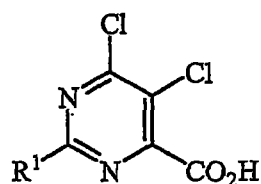


wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety,

32

comprising the method of Claim 1 and a further step comprising contacting the compound of Formula 1 with a chlorinating agent.

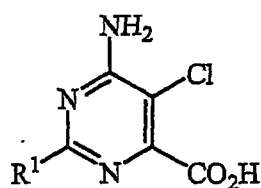
15. A method for preparing a compound of Formula 6



6

- 5 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety,
comprising the method of Claim 14 and a further step comprising contacting the compound of Formula 4 with a chloride displacement agent.

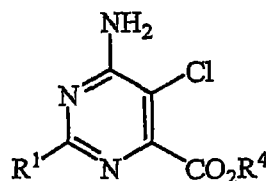
16. A method for preparing a compound of Formula 7



7

- 10 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety,
comprising the method of Claim 15 and a further step comprising contacting the compound of Formula 6 with ammonia.

17. A method of preparing a compound of Formula 8



8

- 15 wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety; and R⁴ is an optionally substituted carbon moiety;
comprising the method of Claim 16 and an additional step of contacting the compound of Formula 7 with an R⁴ transfer agent.

**METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 1,6-DIHIIDRO-6-OXO-4-
PIRIMIDINACARBOXILICOS OPCIONALMENTE 2-SUBSTITUIDO**

CAMPO DE LA INVENCION

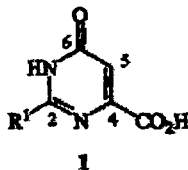
5 Se describe un método nuevo para la preparación de
ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos
opcionalmente 2-substituidos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

G. D. Daves, Jr. Et al. (J. Org. Chem., 1961, 26, 2755)
10 describe una preparación de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-
pirimidinacarboxílico por ciclocondensación oxalacetato de dietilo con
formamidina en NaOH acuoso. En sus procedimientos, los componentes
fueron combinados todos a la vez sin control especial de pH para
proporcionar una producción de 63%. Otros reportes sobre condensaciones
15 similares que usan diésteres de oxalacetato describen incluso
producciones más bajas. Por lo tanto son necesarios nuevos métodos para
proporcionar producciones más altas así como ofrecer un bajo costo,
alta eficiencia, y confiabilidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 Esta invención proporciona un método para preparar un
compuesto de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico
de la Fórmula 1



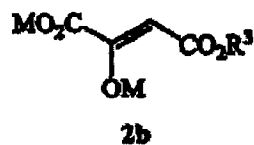
25 en donde R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente

substituido; que comprende los pasos de:

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



en donde M es metal alcalino y R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₄, (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción
10 de agua, con una solución que comprende una primera base y una segunda porción de agua, la base se encuentra en una cantidad suficiente para producir una primera solución resultante que tiene un pH que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 14, la primera
15 solución resultante comprende un compuesto de la Fórmula 2b,



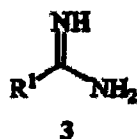
en donde M y R³ son de acuerdo a lo definido anteriormente
20 para la fórmula 2a;

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

29

000000

3

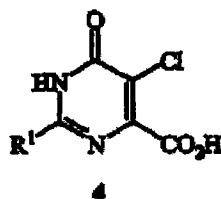


en donde R^1 es de acuerdo a lo definido anteriormente para la
 5 Fórmula 1, y una segunda base en una cantidad suficiente para
 producir una segunda solución resultante que tiene un pH que
 se encuentra el intervalo de aproximadamente 9 hasta
 aproximadamente 12, la segunda solución resultante comprende
 una sal del compuesto de la Fórmula 1; y

10 (3) agregar un ácido a la segunda solución resultante
 que comprende la sal del compuesto de la Fórmula 1 para
 formar el compuesto de la Fórmula 1.

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

15

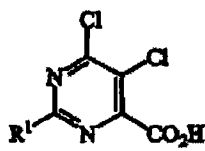


en donde R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente
 20 substituido, que comprende el método anteriormente descrito y
 un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la
 Fórmula 1 con un agente de cloración.

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

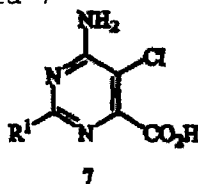
25

30



5 en donde R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente
substituido, que comprende el método antes descrito y un paso
adicional de poner en contacto el compuesto de la Fórmula 4
con un agente de desplazamiento de cloruro.

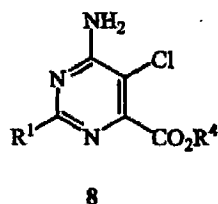
La invención también proporciona un método para preparar
10 el compuesto de la fórmula 7



en donde R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente
15 substituido, que comprende el método anteriormente descrito y
un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la
Fórmula 6 con amonio.

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

20



en donde R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente
25 substituido; y R⁴ es una fracción de carbono opcionalmente

31

substituido; que comprende el método anteriormente descrito y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la fórmula 7 con un agente de transferencia R⁴.

Por consiguiente, la invención también proporciona un
5 método para preparar un compuesto de la Fórmula 4 con el uso de un compuesto de la Fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de la Fórmula 1 a partir de los compuestos de las fórmulas 2a y 3 mediante el método descrito anteriormente. La invención también proporciona un método
10 para la preparación de un compuesto de la Fórmula 6 con el uso de un compuesto de la Fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de la Fórmula 1 a partir de los compuestos de las Fórmulas 2a y 3 mediante el método descrito anteriormente. La invención también proporciona un método
15 para preparar un compuesto de la Fórmula 7 con el uso de un compuesto de la Fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de la Fórmula 1 a partir de los compuestos de las Fórmulas 2a y 3 mediante el método descrito anteriormente. La invención también proporciona un método
20 para preparar un compuesto de la fórmula 8 con el uso de un compuesto de la Fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de la Fórmula 1 a partir de los compuestos de las Fórmulas 2a y 3 mediante el método descrito anteriormente.

25 En esta descripción, el término "fracción de carbono" se

32

00000

refiere a un radical que comprende un átomo de carbono que enlaza el radical al resto de la molécula. Conforme el sustituyente R^1 es separado del centro de reacción y R^4 es agregado al final de la secuencia de pasos descrita, R^1 y R^4 pueden abarcar una gran variedad de grupos basados en carbono que pueden prepararse por métodos modernos de química orgánica sintética. "Fracción de carbono" así, incluye alquilo, alquenilo y alquinilo, que pueden ser cadenas cortas o ramificadas. "Fracción de carbono" también incluye anillos carbocíclicos y heterocíclicos, que pueden ser saturados, saturados parcialmente, o completamente insaturados. Además, los anillos insaturados pueden ser aromáticos si se satisface la regla de Hückel. Los anillos carbocíclicos y heterocíclicos de una fracción de carbono pueden formar sistemas de anillos policíclicos que comprenden múltiples anillos conectados juntos. El término "anillo carbocíclico" significa un anillo en donde los átomos que forman la cadena principal de anillo son seleccionados solamente de carbono. El término "anillo heterocíclico" significa un anillo en donde por lo menos uno de los átomos de la cadena principal de anillo es diferente del carbono. "Carbocíclico saturado" se refiere a un anillo que tiene una cadena principal que consiste de átomos de carbono enlazados uno a otro mediante enlaces simples; a menos que se especifique lo contrario, las valencias de carbono restante son ocupadas por átomos de hidrógeno. El

término "sistema de anillo aromático" significa carbociclos y heterociclos completamente insaturados en los cuales por lo menos un anillo en un sistema de anillo policíclico es aromático. Aromático indica que cada uno de los átomos de anillo se encuentra esencialmente en el mismo plano y tiene un p-orbital perpendicular al plano de anillo, y en el cuál los electrones $(4n + 2)$?, cuando n es 0 o un entero positivo, se asocian con el anillo para cumplir con la regla de Hückel. El término "sistema de anillo carbocíclico aromático" incluye carbociclos completamente aromáticos y carbociclos en los cuales por lo menos un anillo de un sistema de anillo policíclico es aromático. El término "sistema de anillo carbocíclico no aromático" significa carbociclos completamente saturados así como carbociclos parcialmente o completamente insaturados en donde ninguno de los anillos en el sistema de anillo son aromáticos. Los términos "sistema de anillo heterocíclico aromático" y "anillo heteroáromático" incluyen heterociclos completamente aromáticos y heterociclos en los cuales por lo menos un anillo de un sistema de anillo policíclico es aromático. El término "sistema de anillo heterocíclico no aromático" significa heterociclos completamente saturados así como heterociclos parcialmente o completamente insaturados en donde ninguno de los anillos en el sistema de anillo son aromáticos. El término "arilo" significa un anillo o un

sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico en el cual por lo menos un anillo es aromático, y el anillo aromático proporciona la conexión con el resto de la molécula.

Las fracciones de carbono especificadas para R^1 y R^4 son

5 substituidas opcionalmente. El término "opcionalmente substituido" en conexión con estas fracciones de carbono se refiere a fracciones de carbono que están sin sustituir o tienen por lo menos un sustituyente sin hidrógeno. De forma similar, el término "opcionalmente substituido" en conexión

10 con arilo y arilo terciario se refiere a arilo y radicales alquilo terciarios que están sin sustituir o tienen por lo menos un sustituyente sin hidrógeno. Los sustituyentes opcionales ilustrativos incluyen alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, hidroxicarbonilo, formilo,

15 alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alcoxicarbonilo, hidroxi, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, cicloalquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, alquensulfinilo, alquinilsulfinilo, cicloalquilsulfinilo,

20 arilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquensulfonilo, alquinilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo,

25 alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,

35

alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo,
 alquinilaminocarbonilo, arilaminocarboniloxi,
 alcoxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino,
 alquiniloxicarbonilamino y ariloxicarbonilamino, cada uno
 5 adicionalmente opcionalmente substituido; y halógeno, ciano y
 nitro. Los substituyentes adicionales opcionales son
 seleccionados independientemente de grupos como los
 ilustrados anteriormente para los substituyentes por si mismos
 proporcionen radicales substituyentes adicionales para R¹ y R⁴
 10 tal como haloalquilo, haloalquenilo y haloalcoxi. Como un
 ejemplo adicional, el alquilamino puede ser adicionalmente
 substituido con alquilo, proporcionando dialquilamino. Los
 substituyentes también pueden ser ligados juntos al extraer
 figurativamente uno o dos átomos de hidrógeno de cada uno de
 15 los dos substituyentes o un substituyente y la estructura
 molecular de soporte y unir los radicales para producir
 estructuras cíclicas y policíclicas fusionadas o agregadas a
 la estructura molecular que mantienen los substituyentes. Por
 ejemplo, ligar juntos los grupos hidroxí y metoxi adyacentes
 20 unidos a, por ejemplo, un anillo fenilo proporciona una
 estructura de dioxolano fusionada que contiene el grupo de
 enlace -O-CH₂-O-. Ligar juntos un grupo hidroxí y la
 estructura molecular a la cual está unida puede proporcionar
 éteres cíclicos, incluyendo epoxidos. Los substituyentes
 25 ilustrativos también incluyen oxígeno, el cual cuando se une

al carbono forma una función carbonilo. De forma similar, el azufre cuando se une al carbono forma una función tiocarbonilo.

De acuerdo como refiere aquí, "alquilo", ya sea solo o
 5 en términos compuestos tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propil, i-propil, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena lineal o ramificada tales como etenilo, 1-propenil, 2-
 10 propenil, y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienil y 2,4-hexadienil. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena lineal o ramificada tales como etinilo, 1-propinil, 2-propinil y los diferentes isómeros de butinilo, 15 pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir las fracciones comprendidas de múltiples enlaces triples tales como 2,5-hexadiinil. "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alcoxialquilo" incluye, por
 20 ejemplo, CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Hidroxialquilo" incluye, por ejemplo, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$. "Alqueniloxi" incluye fracciones de alqueniloxi de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de "alqueniloxi" incluyen $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$,
 25 $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$.

37

00035

"Alquiniloxi" incluye fracciones de alquiniloxi de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de "alquiniloxi" incluyen $\text{HC}=\text{CCH}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. "Alquiltio" incluye fracciones de alquiltio de cadena lineal o ramificada tales
5 como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. "Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiomeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ y los diferentes isómeros de
10 butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. "Alquilamino", "alqueniltio", "alquenilsulfinilo",
15 "alquenilsulfonilo", "alquiniltio", "alquinilsulfinilo", "alquinilsulfonilo", y similares, son definidos de forma análoga con los ejemplos anteriores. Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen
20 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxycarbonilo. "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El término "cicloalcoxi" incluye los mismos grupos enlazados a través de
25 un átomo de oxígeno tal como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

"Cicloalquilamino" significa que el átomo de nitrógeno amino está unido a un radical cicloalquilo y un átomo de hidrógeno e incluye grupos tales como ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

- 5 "(Alquilo)(cicloalquilo)amino" significa un grupo cicloalquilamino en donde el átomo de hidrógeno amino es reemplazado por un radical alquilo; ejemplos incluyen grupos tales como (metil)(ciclopropil)amino, (butil)(ciclobutil)amino, (propil)ciclopentilamino, 10 (metil)ciclohexilamino y similares. "Cicloalquenilo" incluye grupos tales como ciclopentenilo y ciclohexenilo así como grupos con más de un enlace doble tal como 1,3- y 1,4-ciclohexadienil.

El término "halógeno", solo o en términos compuestos 15 tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. El término "1-2 halógeno" indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser halógeno las cuales se seleccionan independientemente. Además, cuando se utiliza en términos compuestos tales como 20 "haloalquilo", el alquilo puede ser parcialmente o completamente substituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 .

El número total de átomos de carbono en un grupo 25 substituyente es indicado por el prefijo " C_i-C_j " en donde i y

j son, por ejemplo, números desde 1 hasta 3; por ejemplo, alquil C_1-C_3 designa metilo a través de propilo.

Aunque no existe un límite definido para el tamaño de R^1 y R^4 , las fracciones de alquilo opcionalmente substituidas de R^1 incluyen comúnmente 1 a 6 átomos de carbono, más comúnmente 1 a 4 átomos de carbono y lo más comúnmente de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Las fracciones de alquilo opcionalmente substituidas de R^4 comúnmente incluyen 1 a 14 átomos de carbono, más comúnmente 1 a 8 átomos de carbono y lo más comúnmente 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Las fracciones de alquenilo y alquinilo opcionalmente substituidas de R^1 comúnmente incluyen 2 a 6 átomos de carbono, más comúnmente 2 a 4 átomos de carbono y lo más comúnmente 2 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquenilo o alquinilo. Las fracciones de alquenilo y alquinilo opcionalmente substituidas de R^4 comúnmente incluyen 2 a 14 átomos de carbono, más comúnmente 3 a 8 átomos de carbono y lo más comúnmente 3 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquenilo o alquinilo.

De acuerdo a lo indicado anteriormente, las fracciones de carbono de R^1 y R^4 pueden ser un anillo o sistema de anillo aromático. Ejemplos de anillos o sistemas de anillos aromáticos incluyen un anillo fenilo, anillos heteroaromáticos con 5- o 6 miembros, sistemas de anillos carbocíclicos saturados o insaturados con 3- a 8 miembros,

sistemas de anillo carbobicíclicos fusionados aromáticos con 8-, 9- o 10 miembros, sistemas de anillo heterobicíclicos fusionados aromáticos con 8-, 9- o 10 miembros en donde cada anillo o sistema de anillo es opcionalmente substituido. El

5 término "opcionalmente substituido" en conexión con estas fracciones de carbono R^1 y R^4 se refiere a fracciones de carbono las cuales están sin substituir o tienen por lo menos un substituyente sin hidrógeno. Estas fracciones de carbono pueden ser substituidas con tantos substituyentes opcionales

10 como puedan ser acondicionados para reemplazar un átomo de hidrógeno con un substituyente sin hidrógeno en cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno. Comúnmente, el número de substituyentes opcionales (cuando están presentes) se encuentra en el intervalo desde uno hasta cuatro.

15 De acuerdo a como se utiliza aquí, los términos "comprende," "que comprende," "incluye," "que incluye," "tiene," "que tiene" o cualquier otra variación de los mismos, tienen previsto cubrir una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, proceso, método, artículo, o

20 aparato que comprende una lista de elementos no está limitada necesariamente a únicamente esos elementos si no que pueden incluir otros elementos no listados expresamente o inherentes a tal composición, proceso, método, artículo, o aparato.

Adicionalmente, a menos que se indique expresamente lo

25 contrario, "o" se refiere a una inclusión y no a un o

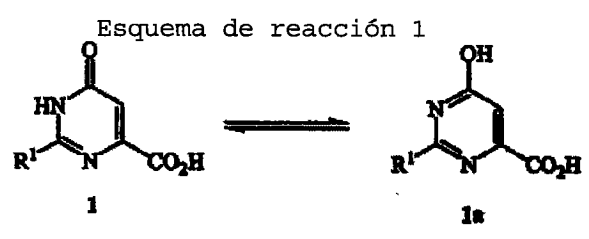
excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface por una de la siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y ambos A y B son verdaderos (o están presentes).

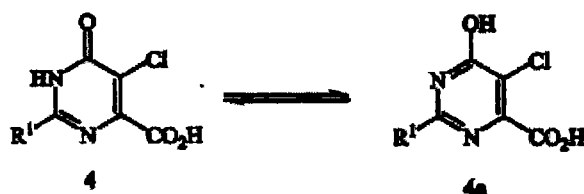
También, los artículos indefinidos "un" y "uno" que precede a un elemento o componente de la invención tienen previsto ser no restrictivos con respecto al número de casos (en este caso ocurrencias) del elemento o componente. Por lo tanto "un" o "uno" deberá leerse de manera que incluya uno o por lo menos uno, y la forma de la palabra singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número obviamente signifique que sea singular.

Combinar químicos y agregar químicos se refiere a poner en contacto químicos unos con otros.

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

Una persona experimentada en la técnica también reconoce que los compuestos de las Fórmulas 1 y 4 están en equilibrio con sus contrapartes tautoméricas respectivas de las Fórmulas 1a y 4a, de acuerdo al esquema de reacción 1.





5 A menos que expresamente se indique lo contrario, las referencias a las Fórmulas 1 y 4 en la presente descripción y reivindicaciones deben ser interpretadas para incluir todos los tautómeros, incluyendo las Fórmulas 1a y 4a, respectivamente.

El átomo de nitrógeno en los compuestos de las Fórmulas 1, 3, 4, 6, 7 y 8 (que incluyen 1a y 4a) puede ser protonado, permitiendo que los compuestos formen sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos que incluyen pero no se limita a los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, o 4-toluenosulfónico.

Las modalidades de la presente invención incluyen:

Modalidad A1. Un método de conformidad a lo establecido en el sumario de la invención en donde R^1 es una fracción de carbono opcionalmente substituido.

20 Modalidad A2. Un método de la modalidad A1 en donde R^1
es ciclopropilo opcionalmente substituido o un fenilo
opcionalmente substituido.

Modalidad A3. Un método de la modalidad A2 en donde R^1 es ciclopropilo opcionalmente substituido.

25 Modalidad A4. Un método de la modalidad A2 en donde R^1

43

00001

es fenilo opcionalmente substituido.

Modalidad A5. Un método de la modalidad A3 en donde R¹ es ciclopropilo sin sustituir.

Modalidad A6. Un método de la modalidad A4 en donde R¹
5 es fenilo substituido en la posición para y opcionalmente substituido en otras posiciones.

Modalidad A7. Un método de la modalidad A6 en donde R¹ es fenilo substituido con Br ó Cl en la posición para y opcionalmente substituido con 1-2 halógeno en otras
10 posiciones.

Modalidad A8. Un método de la modalidad A7 en donde R¹ es fenilo substituido con Br ó Cl en la posición para.

Modalidad A9. Un método de conformidad a lo establecido en el sumario de la invención en donde R⁴ es alquilo C₁-C₁₄,
15 alcoxialquilo C₂-C₁₄, hidroxialquilo C₂-C₁₄ o bencilo.

Modalidad A10. Un método de la modalidad A9 en donde R⁴ es alquilo C₁-C₁₄, alcoxialquilo C₂-C₁₄ o hidroxialquilo C₂-C₁₄.

Modalidad A11. Un método de la modalidad A10 en donde R⁴ es alquilo C₁-C₈, alcoxialquilo C₂-C₈ o hidroxialquilo C₂-C₈.

20 Modalidad A12. Un método de la modalidad A11 en donde R⁴ es alquilo C₁-C₈ o alcoxialquilo C₂-C₈.

Modalidad A13. Un método de la modalidad A12 en donde R⁴ es alquilo C₁-C₄.

Modalidad B1. Un método de conformidad con el Sumario de
25 la invención en donde el alcanol es metanol o etanol.

Modalidad B2. Un método de la modalidad B1 en donde el alcanol es etanol.

Modalidad B3. Un método de conformidad con el Sumario de la invención en donde la proporción de volumen de la primera
5 porción de agua con respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 0.01.

Modalidad B4. Un método de la modalidad B3 en donde la proporción de volumen de la primera porción de agua con
10 respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 1.

Modalidad B5. Un método de la modalidad B4 en donde la proporción de volumen de la primera porción de agua con respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en el
15 intervalo desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 2.

Modalidad B6. Un método de conformidad con el Sumario de la invención en donde la proporción de volumen de la primera porción de agua con respecto al alcanol se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente
20 100.

Modalidad B7. Un método de la modalidad B6 en donde la proporción de volumen de la primera porción de agua con respecto al alcanol se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50.

25 Modalidad B8. Un método de la modalidad B7 en donde la

proporción de volumen de la primera porción de agua con respecto al alcohol se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10.

Modalidad B9. Un método de conformidad con el Sumario de 5 la invención en donde la primera base es un hidróxido de metal alcalino.

Modalidad B10. Un método de la modalidad B9 en donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

10 Modalidad B11. Un método de la modalidad B10 en donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

Modalidad B12. Un método de la modalidad B9 en donde la proporción molar de la primera base con respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en el intervalo desde 15 aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2.

Modalidad B13. Un método de la modalidad B12 en donde la proporción molar de la primera base con respecto al compuesto de la fórmula 2a se encuentra entre el intervalo desde aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 1.5.

20 Modalidad B14. Un método de la modalidad B13 en donde la proporción molar de la primera base con respecto al compuesto de la fórmula 2a se encuentra en un intervalo desde aproximadamente 0.9 hasta aproximadamente 1.2.

Modalidad B15. Un método de conformidad con el sumario 25 de la invención en donde el pH de la primera solución

resultante se encuentra en un intervalo de aproximadamente 11 hasta aproximadamente 13.

Modalidad B16. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde el paso (1) es conducido a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 40°C.

Modalidad B17. Un método de la modalidad B16 en donde la temperatura se encuentra en un intervalo de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30°C.

10 Modalidad C1. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde la primera solución resultante que comprende el compuesto de la fórmula 2b se pone en contacto con el compuesto de la fórmula 3 o una sal ácida del mismo.

15 Modalidad C2. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde la proporción molar del compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo con respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 1.2.

20 Modalidad C3. Un método de la modalidad C2 en donde la proporción molar del compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo con respecto al compuesto de la fórmula 2a se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 1.0.

25 Modalidad C4. Un método de la modalidad C3 en donde la proporción molar del compuesto de la Fórmula 3 o una sal

ácida del mismo con respecto al compuesto de la Fórmula 2a se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 0.9.

Modalidad C5. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde la segunda base es un hidróxido de metal alcalino.

Modalidad C6. Un método de la modalidad C5 en donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

10 Modalidad C7. Un método de la modalidad C6 en donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

Modalidad C8. Un método de la modalidad C5 en donde la proporción molar de la segunda base con respecto al compuesto de la Fórmula 3 se encuentra en un intervalo de 15 aproximadamente 2 hasta aproximadamente 0.5.

Modalidad C9. Un método de la modalidad C8 en donde la proporción molar de la segunda base con respecto al compuesto de la Fórmula 3 se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1.2 hasta aproximadamente 0.8.

20 Modalidad C10. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde el pH de la segunda solución resultante se encuentra en un intervalo de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 12.

Modalidad C11. Un método de la modalidad C10 en donde el 25 pH se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 10.5

48

hasta aproximadamente 11.5.

Modalidad C12. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde el paso (2) es conducido a una primera temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 5 hasta aproximadamente 40°C, y posteriormente aumentado a una segunda temperatura en un intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70°C.

Modalidad C13. Un método de la modalidad C12 en donde la primera temperatura se encuentra en un intervalo de 10 aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40°C, y la segunda temperatura se encuentra en un intervalo de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 65°C.

Modalidad D1. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde el ácido agregado en el paso (3) es un 15 ácido mineral.

Modalidad D2. Un método de la modalidad D1 en donde el ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

Modalidad D3. Un método de conformidad con el sumario de la invención en donde después de la adición del ácido en el 20 paso (3), la segunda solución resultante tiene un pH en un intervalo debajo de aproximadamente 3.

Modalidad D4. Un método de la modalidad D3 en donde el pH se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2.

25 Modalidad D5. Un método de conformidad con el sumario de

la invención en donde el paso (3) es conducido a una primera temperatura en un intervalo de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 55°C, y posteriormente disminuido a una segunda temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 5 hasta aproximadamente 20°C.

Modalidad D6. Un método de la modalidad D5 en donde la primera temperatura se encuentra en un intervalo de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 45°C, y la segunda temperatura está en un intervalo de aproximadamente 0 hasta 10 aproximadamente 10°C.

Modalidad E1. Un método de conformidad con el sumario de la invención para la preparación del compuesto de la Fórmula 4 en donde el agente de cloración es seleccionado del grupo que consiste en el cloro, ácido hipocloroso, cloruro de 15 sulfurilo, hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio e hipoclorito de potasio.

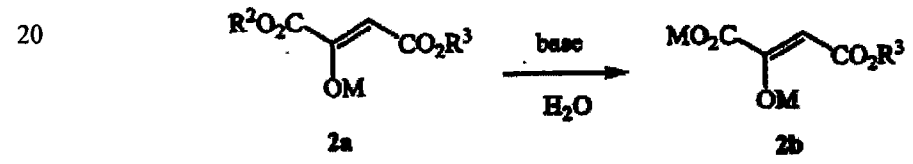
Modalidad E2. Un método de conformidad con el sumario de la invención para la preparación del compuesto de la Fórmula 6 en donde el agente de desplazamiento de cloruro es 20 seleccionado del grupo que consiste de oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno y trifosgeno.

En los siguientes Esquemas de reacción 1-6 las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en los compuestos de las 25 Fórmulas 1 a 8 son de acuerdo a lo definido anteriormente en

el sumario de la invención y descripción de las modalidades a menos que se indique lo contrario.

El presente método para preparar compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico opcionalmente 2-substituido, de la Fórmula 1 se ilustra en los Esquemas de reacción 2 y 3. De acuerdo a lo mostrado en el esquema de reacción 2, en el primer paso una mezcla que comprende una sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, un alcohol inferior (en este caso, alcohol C₁-C₄) y agua se combina con una solución que comprende una base disuelta en agua. La base está presente en suficiente cantidad de manera que la solución resultante que comprende la sal de la Fórmula 2b tiene un pH que se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 14. En este intervalo de pH el grupo de éster geminal con respecto al OM en la Fórmula 2a se considera que es saponificado selectivamente para formar el grupo CO₂M correspondiente de la fórmula 2b.

Esquema de reacción 2



en donde M es metal álcali y R² y R₃ son independientemente 25 alquilo C₁-C₄.

Típicamente la mezcla que comprende una sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, alcohol C_1-C_4 y agua es formada por la adición de sal de la Fórmula 2a a una mezcla del alcohol C_1-C_4 y agua, pero otros órdenes de adición son
5 posibles. Además la sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a puede ser preparada in situ al combinar el diéster de oxalacetato correspondiente con el alcohol y/o agua que contiene aproximadamente un equivalente de hidróxido o alcóxido de sodio o potasio. La mezcla que comprende la sal
10 de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, alcohol C_1-C_4 y agua está típicamente presente como una solución en donde la sal de diéster de oxalacetato es la Fórmula 2a se disuelve completamente pero dependiendo de las cantidades de alcohol y agua también puede ser una suspensión en donde algo de la sal
15 de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a permanece sin disolver. Mientras la sal de potasio de la Fórmula 2a trabaja satisfactoriamente por este método, se prefiere la sal de sodio, mientras está es convenientemente preparada en excelente rendimiento. Aunque un amplio intervalo de
20 fracciones que portan carbono pueden ser utilizadas como R^2 y R^3 , por razones de costo y conveniencia, los grupos alquilo inferior (en este caso alquilo C_1-C_4), en este caso metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo, son más satisfactorios, y los grupos alquilo más
25 cortos tal como etilo trabajan bien.

- El alcanol C_1-C_4 es seleccionado de los alcanoles C_1-C_4 posibles, en este caso metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, tert-butanol, y sus mezclas. Se ha encontrado que el Etanol opcionalmente
- 5 contiene alcoholes desnaturalizantes tal como isopropanol, trabaja bien para esta reacción, pero otros alcanoles C_1-C_4 tal como metanol pueden ser utilizados. Mientras la mezcla comprende agua, el etanol puede ser utilizado convenientemente como su azeotropo 95% de etanol-5% de agua.
- 10 Típicamente la proporción de volumen del agua con respecto al compuesto de la fórmula 2a en la mezcla antes de la adición de los intervalos base desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10, más típicamente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6, y lo más típicamente desde
- 15 aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3. Más típicamente la proporción de volumen de la mezcla de agua-alcanol con respecto al compuesto de la fórmula 2a en la mezcla antes de la adición de los intervalos base se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6.
- 20 Típicamente la proporción de volumen del agua con respecto al alcanol en la mezcla antes de la adición de la base se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100, más típicamente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, y lo más típicamente desde
- 25 aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10. Cuando el etanol

es utilizado como el alcohol C₁-C₄, aproximadamente 2.5 volúmenes de una mezcla de aproximadamente 15 % en peso de etanol en agua en relación con el compuesto de la Fórmula 2a trabaja bien.

- 5 La mezcla que comprende la sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y el agua se combinan con una solución de una base en agua. Preferiblemente la solución acuosa de la base se agrega a la mezcla que comprende la sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y
- 10 el agua, puesto que esta orden de adición evita que el compuesto de la Fórmula 2a sea expuesto temporalmente a la base excesiva. La base necesita ser bastante fuerte para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente 10 hasta 14. Más convenientemente y económicamente la base es un
- 15 hidróxido de metal álcali, tal como hidróxido de potasio o sodio. Típicamente aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2, más típicamente aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 1.5, y lo más típicamente aproximadamente 0.9 hasta 1.2 equivalentes molares de la base son utilizados en relación
- 20 con el compuesto de la Fórmula 2a. Esta cantidad de base es considerada para saponificar el compuesto de la Fórmula 2a para formar el compuesto de la Fórmula 2b mientras que proporciona un pH final en el intervalo de aproximadamente 10 hasta 14. Preferiblemente la cantidad de base es seleccionada
- 25 de manera que el pH final se encuentre en el intervalo entre

aproximadamente 11 y 13.

La base es agregada como una solución de agua a la mezcla que comprende la sal de diéster de oxalacetato de la Fórmula 2a, alcohol C_1-C_4 y agua. Típicamente la solución de 5 agua de la base comprende aproximadamente 1 hasta 50 % en peso de base, más típicamente aproximadamente 10 hasta 40 % en peso de base, y lo más típicamente aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 % en peso de base. Durante la adición de la solución de la base acuosa la temperatura de la 10 mezcla de reacción típicamente se mantiene entre aproximadamente 5 y 40°C, y más típicamente aproximadamente 20 hasta 30°C (por ejemplo, aproximadamente 25°C).

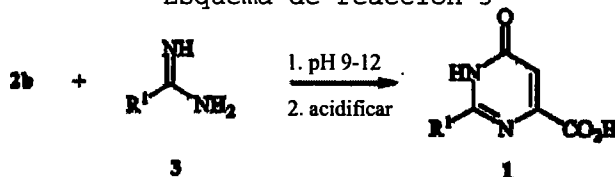
El método del esquema de reacción 2 forma una mezcla de hidrolisato que contiene predominantemente el compuesto de la 15 sal de oxalacetato de monoalquilo de la Fórmula 2b, generalmente en la forma de una solución. Esta solución es típicamente utilizada directamente en forma sin refinar en el paso siguiente. Aunque el compuesto de la sal de oxalacetato de monoalquilo intermediario de la Fórmula 2b típicamente no 20 es aislado, basado en los altos rendimientos para el método total, los rendimientos del compuesto de la Fórmula 2b del paso mostrado como Esquema de reacción 2 razonablemente se considera en el orden de 80 hasta 90%.

De acuerdo a lo mostrado en el Esquema de reacción 3, en 25 el paso siguiente el compuesto de la Fórmula 1 es preparado

al poner en contacto la mezcla de hidrolisato que comprende el compuesto de la fórmula 2b formado en el primer paso con una carboximidamida de la Fórmula 3.

Esquema de reacción 3

5



Típicamente aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 1.2, más típicamente aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 1, más típicamente aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 0.9 equivalentes molares de carboximidamida de la Fórmula 3 se emplea en relación con el éster de dialquilo de la fórmula 2a utilizada para preparar el compuesto intermediario de la Fórmula 2b. La carboximidamida de la Fórmula 3 puede estar en cualquiera en la forma de su base libre o en la forma de una sal tal como su sal de clorhidrato. Aunque la mezcla de hidrolisato puede ser agregada a la carboximidamida de la Fórmula 3, típicamente la carboximidamida se agrega a la mezcla de hidrolisato. La carboximidamida se puede poner en contacto directamente con la mezcla de hidrolisato, o se puede agregar como una solución en un solvente apropiado, tal como agua o un alcohol inferior.

Típicamente la carboximidamida de la Fórmula 3 se pone en contacto con la mezcla de hidrolisato a una temperatura

entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40°C, más típicamente entre aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40°C, preferiblemente entre aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30°C. De acuerdo a lo que se discutirá más adelante, la temperatura es frecuentemente subsecuentemente elevada para acelerar la terminación de la reacción.

Para este paso de reacción la solución formada necesita tener un pH en el intervalo de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 12, preferiblemente aproximadamente 10 hasta aproximadamente 12, más preferiblemente aproximadamente 10.5 hasta aproximadamente 11.5. Una cantidad suficiente de base se agrega de esta forma para proporcionar este intervalo de pH. Si la carboximidamida de la Fórmula 3 se utiliza en la forma de su base libre, la cantidad de base adicional que se necesita para alcanzar el intervalo de aproximadamente 9 hasta 12 puede ser cero. Sin embargo, si la carboximidamida de la Fórmula 3 está en la forma de una sal, tal como su sal de clorhidrato, una cantidad suficiente de base es necesaria para proporcionar el intervalo de pH necesario. Aunque la base puede ser agregada a la sal de carboximidamida o a una solución de la misma antes de agregar la carboximidamida a la mezcla de hidrolisato, o la base puede ser agregada a la mezcla de hidrolisato antes de agregar la sal de carboximidamida, la base preferiblemente se agrega a la mezcla de hidrolisato después de la adición de la sal de

carboximidamida. La base necesita ser suficientemente fuerte proporcionar el pH necesario; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o potasio trabaja bien para este propósito. Cuando la carboximidamida de la Fórmula 3 está en la forma de una sal, los equivalentes molares de la base en relación con la carboximidamida están típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2, y más típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.8 hasta aproximadamente 1.2. Típicamente la base se disuelve en un solvente tal como agua antes de la adición a la mezcla de reacción.

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

La reacción forma el compuesto de la Fórmula 1 como su sal de carboxilato, la cual se disuelve generalmente en la mezcla de reacción. Para aislar el compuesto de la Fórmula 1, la mezcla de reacción se enfría típicamente a una temperatura de aproximadamente 55°C o menor (por ejemplo, entre

aproximadamente 30 y 55 °C, frecuentemente convenientemente aproximadamente 45°C), y un ácido se agrega para acidificar la mezcla de reacción y para convertir el compuesto de la Fórmula 1 de su sal de carboxilato a su forma de ácido libre.

5 Los ácidos minerales generalmente comunes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico trabajan bien. El ácido se agrega en cantidad suficiente para bajar el pH de la mezcla de reacción debajo de aproximadamente 3, típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 hasta
10 aproximadamente 2. Frecuentemente bajo estas condiciones el producto de la Fórmula 1 se cristalizará. La mezcla de reacción entonces preferiblemente es enfriada al intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 10°C para promover la cristalización, y el producto sólido es recolectado por
15 filtración, lavado y secado. Si el producto de la Fórmula 1 no forma un sólido, puede ser aislado al extraer la mezcla de reacción con un solvente apropiado inmiscible en agua tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secar, y evaporar el solvente.

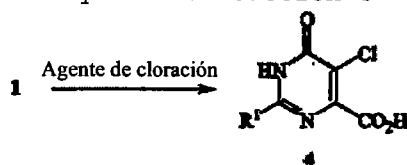
20 El método de los Esquemas de reacción 1 y 2 se ilustran en el paso B del Ejemplo 1. Los compuestos de carboximidamida de la Fórmula 3 pueden ser preparados por los métodos conocidos en el estado previo de la técnica, incluyendo las modificaciones mejoradas enseñadas en las Patentes
25 Norteamericanas 4,323,570 y 4,012,506. La preparación de un

compuesto de la Fórmula 3 se ilustra en el paso A del ejemplo 1.

De esta forma, los compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico de la Fórmula 1 puede ser
5 preparado convenientemente con un buen rendimiento de los compuestos de las Fórmulas 2a y 3 de acuerdo al método anteriormente descrito. Los compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico de la Fórmula 1 preparados por este método entonces pueden ser transformados con el uso de
10 etapas de reacción adicionales en una variedad de ácidos y ésteres 4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente substituidos.

La primera reacción subsecuente, mostrada en el Esquema de reacción 4, prepara un compuesto de la Fórmula 4 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 1 con un agente de
15 cloración.

Esquema de reacción 4



20 Este método implica el reemplazo del hidrógeno en la posición 4 en el anillo 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinil con cloro. Como es conocido en el estado previo de la técnica, una variedad de agentes de cloración (en este caso reactivos que substituyen átomos de hidrógeno en moléculas orgánicas
25 con cloro) pueden ser utilizados para este tipo de

transformación. Descritos más abajo son los procedimientos
ilustrativos para el método cuando el agente de cloración es
cloro, ácido hipocloroso, cloruro de sulfurilo o hipoclorito
inorgánico tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de
5 calcio e hipoclorito de potasio.

En un procedimiento, un compuesto de la Fórmula 1 es
suspendido en un solvente inerte, típicamente aproximadamente
3 a 6 volúmenes de agua, que contiene opcionalmente 0.5 hasta
3.5 equivalentes molares de ácido mineral, preferiblemente
10 ácido clorhídrico. Aproximadamente 0.95 hasta aproximadamente
1.2 equivalentes molares de un agente de cloración,
preferiblemente cloro o ácido hipocloroso (HOCl), se agrega
con buena agitación en aproximadamente 10 hasta
aproximadamente 35°C . Si se utiliza ácido hipocloroso, puede
15 ser generado in situ al agregar por lo menos 1 equivalente
molar de ácido mineral a la suspensión del compuesto de la
Fórmula 1 antes de agregar un hipoclorito inorgánico,
preferiblemente hipoclorito de sodio (NaOCl) como típicamente
una solución acuosa de 5 hasta 14%. Exceso de agente de
20 cloración puede ser extraído al purgar con un gas inerte o al
agregar un agente de reducción tal como sulfito de sodio. Si
el producto de la Fórmula 4 forma un sólido, puede ser
aislado por filtración. Si el producto de la Fórmula 4 no
forma un sólido, puede ser aislado por extracción de la
25 mezcla de reacción acuosa con un solvente inmiscible en agua,

tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secar, y evaporar el solvente de extracción. Este procedimiento se ilustra en el Paso C1 del ejemplo 1.

En otro procedimiento, el compuesto de la Fórmula 1 se
5 disuelve en un solvente inerte, preferiblemente
aproximadamente 1.5 hasta aproximadamente 4 volúmenes de
agua, que contienen opcionalmente aproximadamente 0 hasta 3.5
equivalentes molares de base inorgánica, preferiblemente
hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Aproximadamente
10 0.95 hasta aproximadamente 1.2 equivalentes molares de un
agente de cloración, preferiblemente se agrega hipoclorito de
cloro o sodio (NaOCl, típicamente como una solución acuosa de
5 hasta 14%), con buena agitación a la mezcla de reacción a
aproximadamente 0 a 70°C, típicamente aproximadamente 10
15 hasta 35°C. Cuando el hipoclorito de sodio es utilizado como
agente de cloración, la cantidad de base es preferiblemente
aproximadamente 0.85 hasta 1.2 equivalentes molares en
relación con el compuesto de la Fórmula 1. El exceso de
agente de cloración puede ser extraído al purgar con un gas
20 inerte o al agregar un agente de reducción tal como sulfito
de sodio. La mezcla de reacción entonces es acidificada al
agregar un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico
concentrado, para bajar el pH a aproximadamente 0.5 hasta 3 y
producir la forma de ácido libre del compuesto de la Fórmula
25 4. Si el producto de la Fórmula 4 es un sólido, puede ser

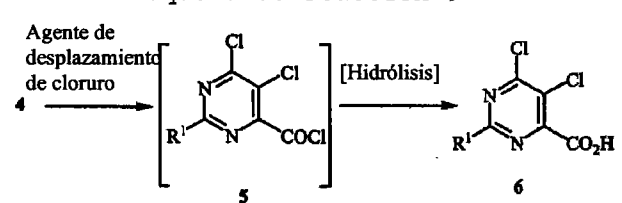
62

00000

aislado por filtración. Si el producto de la fórmula 4 no es un sólido, puede ser aislado por extracción de la mezcla de reacción acuosa con un solvente inmiscible en agua, tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secar, y evaporar el solvente de extracción. Este procedimiento se ilustra en el paso C2 del ejemplo 1.

La segunda reacción subsecuente, mostrada en el Esquema de reacción 5, prepara un compuesto de la fórmula 6 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloruro.

Esquema de reacción 5



15

Este método implica el reemplazo de la función 6-oxo en el anillo 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinil con cloro. Como es conocido en el estado previo de la técnica, una variedad de agentes de desplazamiento de cloruro (en este caso reactivos que substituyen fracciones hidroxil en moléculas orgánicas con cloro) pueden ser utilizados para este tipo de transformación. Como la fracción de hidroxil en la función de ácido carboxílico también puede ser substituido por cloro, el contacto con agentes de desplazamiento de cloruro frecuentemente resultan en la formación de cloruros acilo

25

63

20001

intermediarios de la Fórmula 5, en donde R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente substituido, los cuales son hidrolizados en contacto con agua durante el trabajo de reacción hasta proporcionar los compuestos de la Fórmula 6.

5 Descritos más adelante son los procedimientos ilustrativos para el método cuando el agente de desplazamiento de cloruro es oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno.

En un procedimiento, un compuesto de la Fórmula 4 se
10 combina con aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 equivalentes molares de agente de desplazamiento de cloruro tal como oxicloruro de fósforo. Opcionalmente aproximadamente 0.05 hasta 1.0 equivalentes molares de N,N-dimetilformamida (DMF, por sus siglas en inglés), típicamente sin solvente
15 agregado, también se incluyen en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantiene en la temperatura entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, típicamente entre aproximadamente 70 y aproximadamente 95°C. El exceso de oxicloruro de fósforo puede ser extraído convenientemente por
20 destilación a una presión de aproximadamente 6 a 30 kPa. La mezcla de reacción (considerada para consistir del intermediario de cloruro ácido de la fórmula 5 y ácidos clorofosforicos poliméricos) entonces se agrega cuidadosamente al agua que contiene opcionalmente
25 aproximadamente 20 hasta 40% de un co-solvente orgánico

64

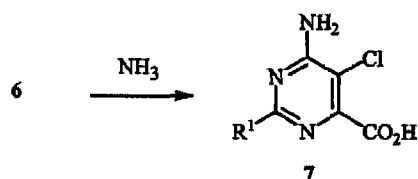
miscible en agua, preferiblemente tert-butanol. Aproximadamente 25 % en peso de tert-butanol en la mezcla trabaja bien. Si el producto de la Fórmula 6 es un sólido, la mezcla resultante se puede diluir adicionalmente con agua
5 para promover la cristalización. La suspensión del producto cristalino de la Fórmula 6 después se filtra, se lava con agua, y típicamente se seca. Si el producto de la Fórmula 6 no forma un sólido, puede ser aislado al extraer la mezcla de reacción con un solvente apropiado inmiscible en agua tal
10 como éter, diclorometano o acetato de etilo y secando la solución. El solvente puede ser evaporado para aislar el compuesto de la Fórmula 6, o si el solvente es apropiado para la siguiente reacción, la solución puede ser utilizada directamente. Este procedimiento se ilustra en el paso D1 del
15 Ejemplo 1.

En otro procedimiento, un compuesto de la Fórmula 4 se mezcla con aproximadamente 2 hasta 4 volúmenes de un solvente orgánico aprotico, tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, opcionalmente
20 aproximadamente 0.02 hasta 0.2 equivalentes molares de N,N-dimetilformamida, y aproximadamente 2.0 hasta aproximadamente 3.0 equivalentes molares de un agente de desplazamiento de cloruro, preferiblemente cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o fosgeno. La mezcla de reacción se mantiene
25 típicamente a aproximadamente 20 hasta 100°C, preferiblemente

a aproximadamente 50 hasta 70°C, por típicamente 2 hasta 12 horas. La mezcla de reacción (considerada para consistir del intermediario de cloruro ácido de la Fórmula 5) después se agrega cuidadosamente al agua con agitación. El producto de la Fórmula 6 puede ser aislado o una solución formada como se describió para el primer procedimiento. El presente procedimiento se ilustra en el paso D2 del Ejemplo 1.

La tercera reacción subsecuente, mostrada en el Esquema de reacción 6, prepara un compuesto de la Fórmula 7 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 6 con amoníaco.

Esquema de reacción 6



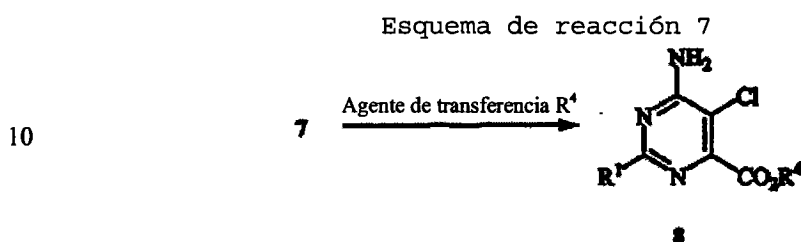
Este método implica el reemplazo del cloro en la posición 6 en el anillo de pirimidinilo con una función amino. Como es conocido en el estado previo de la técnica, este tipo de transformación generalmente implica el contacto de compuestos de 6-cloropirimidina con amoníaco. Típicamente el amoníaco se proporciona de un cilindro de suministro o como una solución concentrada en un solvente (por ejemplo, hidróxido de amonio), aunque el amoníaco también se puede formar in situ por el contacto de las sales de amonio tales como cloruro de amonio o sulfato de amonio con las bases. Es un procedimiento ilustrativo descrito más adelante.

En este procedimiento, un compuesto de la Fórmula 6 se mezcla con amoníaco en un solvente. Aunque solamente aproximadamente 1 equivalente molar de amoníaco es necesario estequiométricamente si otra base está presente, típicamente 5 el amoníaco es la única base presente y 3 a 7 equivalentes molares de amoníaco se utilizan para obtener un índice rápido de reacción. Una amplia variedad de solventes inertes pueden ser utilizados, incluyendo agua, alcoholes tales como etanol, y éteres tales como tetrahidrofurano; el agua es barata y 10 frecuentemente trabaja bien. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 hasta 100°C, típicamente aproximadamente 80 hasta 90°C, y en una presión típicamente en el intervalo de aproximadamente 100 (en este caso presión atmosférica) hasta aproximadamente 15 500 kPa. Bajo estas condiciones la reacción es típicamente completa en aproximadamente 1 a 5 horas. El producto de la Fórmula 7 puede ser aislado al enfriar la mezcla, opcionalmente descargando el exceso de presión, destilando para extraer el exceso de amoníaco y solvente, agregando 1 a 20 2 equivalentes molares de ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso, para bajar el pH de aproximadamente 2. Si el producto de la Fórmula 7 forma un sólido, este puede ser recolectado por filtración, lavado con agua y secado. Si el producto de la Fórmula 7 no forma un sólido, puede ser 25 aislado al extraer la mezcla de reacción con un solvente

67

apropiado inmisible en agua tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secar, y evaporar el solvente. Este procedimiento se ilustra en el paso E del Ejemplo 1.

La cuarta reacción subsecuente, mostrada en el esquema de reacción 7, prepara un compuesto de la Fórmula 8 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 7 con un agente de transferencia R^4 .



en donde R^4 es una fracción de carbono opcionalmente substituido.

15 Este método implica la conversión del grupo de ácido carboxílico (CO_2H) en el compuesto de la Fórmula 7 al grupo de éster correspondiente (CO_2R^4) en el compuesto de la Fórmula 8. La conversión de ácidos carboxílicos a ésteres es una de las más antiguas transformaciones conocidas en química orgánica, y una variedad enorme de procedimientos son conocidos. Para las revisiones, ver por ejemplo, C.A. Buehler y D.E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, Wiley-Interscience, Nueva York, 1970, pp. 802-827. La mayoría de procedimientos directos implican poner en contacto ácidos
20 carboxílicos con alcoholes (por ejemplo, R^4OH) en la
25

presencia de un catalizador ácido o de un agente de acoplamiento de deshidratación, o poner en contacto con compuestos que proporcionan la fracción de alcohol y también consumen el agua formada (por ejemplo, ortoesteres, 5 carbonatos) también típicamente en la presencia de un catalizador ácido, o poner en contacto ácidos carboxílicos en la presencia de una base con compuestos químicos tipo agente alquilante en el cual el radical R^4 está unido a un nucleofugo (por ejemplo, R^4X en donde X es una reacción 10 nucleofílica de un grupo que sale, también conocido como un nucleofugo). Tales agentes de acoplamiento deshidratantes como carbodiimida de dicitclohexilo, $N(-3\text{-dimetilaminopropil})\text{-}N'\text{-etilcarbodiimida}$, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfonico y carbonil diimidazol son bien conocidos en 15 el estado previo de la técnica, pero debido a su costo y a la interferencia potencial del grupo amino, la catálisis ácida es el medio preferido de preparar compuestos de la Fórmula 8 a partir de los compuestos de la fórmula 7 y alcoholes de la Fórmula R^4OH . En el método de compuestos del Esquema 6 tales 20 como alcoholes de la fórmula R^4OH , ortoesteres (por ejemplo, $(R^4O)_3CR^a$ en donde R^a es H , OR^4 o una fracción de carbono opcionalmente substituido), carbonatos (por ejemplo, $R^4OC(O)OR^4$) y compuestos de la fórmula R^4X son agentes de transferencia R^4 , mientras proporcionan la fracción R^4 25 necesaria para transformar el grupo de ácido carboxílico del

compuesto de la Fórmula 7 al grupo éster del compuesto de la
Fórmula 8. De acuerdo a lo definido en la presente
descripción y reivindicaciones, "agente de transferencia R^4 "
significa un compuesto químico capaz de transferir el radical
5 R^4 a un grupo de ácido carboxílico (en este caso CO_2H) o anión
de ácido derivado de carboxilato (en este caso CO_2^-) para
formar el éster correspondiente (en este caso CO_2R^4). La
reacción de ácido catalizado de alcoholes de la fórmula R^4OH
y ortoésteres correspondientes de la fórmula $(R^4O)_3CR^a$ y
10 carbonatos de la fórmula $R^4OC(O)OR^4$ como el agente de
transferencia R^4 trabaja mejor cuando son líquidos a la
temperatura de reacción y de complejidad y tamaño molecular
comparativamente moderado (por ejemplo, pesos moleculares
menores de 200, preferiblemente menos de 150). La reacción
15 con R^4X como el agente de transferencia R^4 trabaja bien para
los grupos R^4 tanto de tamaño estructural pequeño como grande
y de complejidad. Se describen procedimientos ilustrativos
más adelante para este método.

En un procedimiento que utiliza un alcohol de la fórmula
20 R^4OH como el agente de transferencia R^4 con un catalizador
ácido, un compuesto de la Fórmula 7 se mezcla con típicamente
aproximadamente 2 hasta 10 volúmenes de alcohol de la Fórmula
 R^4OH y un ácido fuerte como un catalizador. Los ácidos
próticos fuertes tienen un pK_a de menos de 3. Ejemplos de
25 ácidos próticos fuertes útiles incluyen ácido fosfórico,

ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. Los ácidos son concentrados y
5 preferiblemente contienen tan poca agua como sea factible. El cloruro de hidrógeno puede ser ventajosamente generado al agregar cloruro de tionilo al alcohol. Los ácidos próticos fuertes útiles también incluyen catalizadores sólidos tal como poliestireno sulfonatado y resinas de intercambio iónico
10 perfluorado tales como Nafion®. El ácido sulfúrico concentrado es un ácido barato que trabaja bien para este método. Además de ácidos próticos, un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro (por ejemplo, eterato BF_3) puede ser utilizado como el ácido fuerte. Típicamente aproximadamente 2
15 hasta 4 equivalentes molares del ácido es utilizado con relación al compuesto de la Fórmula 7, pero en menores o mayores cantidades puede ser utilizado. El ácido se agrega típicamente a la última mezcla de reacción. La adición del ácido puede ser altamente exotérmica, de esta forma el
20 enfriamiento de la mezcla de reacción puede ser necesario para mantener la temperatura de reacción deseada y prevenir la ebullición excesiva del alcohol. Típicamente la mezcla de reacción es mantenida a una temperatura de aproximadamente 20 hasta 100°C, frecuentemente aproximadamente 70°C. Bajo estas
25 condiciones la reacción típicamente alcanza la conversión

máxima en aproximadamente 2 hasta 24 horas. La reacción puede ser acelerada y lograr conversiones a éster más altas al destilar el agua que es producida; agregar más alcohol y/o el catalizador ácido puede ser deseable para compensar cualquier

5 destilado fuera de la mezcla de reacción junto con el agua. En la terminación de la reacción la mezcla puede ser concentrada para extraer la mayor parte del alcohol (R^4OH) si tiene un punto de ebullición suficientemente bajo. Tal concentración también puede extraer ácidos volátiles tal como

10 cloruro de hidrógeno. Los catalizadores de ácido polimérico pueden ser extraídos por filtración. La mezcla de reacción típicamente es enfriada a aproximadamente 0 hasta 35°C y se diluye con agua, típicamente 4 hasta 8 volúmenes. El pH típicamente es ajustado en aproximadamente 5 hasta 10, lo más

15 típicamente aproximadamente 7, al agregar bases (por ejemplo, metal de alquilo e hidróxidos y carbonatos metálicos alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio y carbonato de sodio) y también ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) si es

20 necesario para titular a un pH particular. Si el producto de la Fórmula 8 forma un sólido, este puede ser aislado por filtración, lavado y secado. Si el producto de la fórmula 8 no forma un sólido, este puede ser aislado por extracción con un solvente inmiscible en agua tal como éter, diclorometano o

25 acetato de etilo, secando la solución y evaporando el

solvente. El compuesto de partida sin reaccionar de la Fórmula 7 puede ser recuperado frecuentemente al acidificar la mezcla acuosa hasta aproximadamente pH 2 y concentrar la mezcla para producir la separación del compuesto de la Fórmula 7. Este procedimiento se ilustra en el paso F1 del ejemplo 1.

En un procedimiento que utiliza un ortoéster de la Fórmula $(R^4O)_3CR^a$ o un carbonato de la Fórmula $R^4OC(O)OR^4$ como el agente de transferencia R^4 , un ácido fuerte también se utiliza típicamente como un catalizador. Los ortoésteres mas comunes son ortoformatos (en este caso R^a es H) y ortoacetatos (en este caso R^a es CH_3). Por lo menos un equivalente molar del ortoéster de la fórmula $(R^4O)_3CR^a$ o carbonato de la fórmula $R^4OC(O)OR^4$ es necesario estequiométricamente en relación al ácido carboxílico de la Fórmula 7 para preparar el éster en ausencia de otros agentes de transferencia R^4 , pero aproximadamente 2 hasta 8 equivalentes molares se utilizan típicamente para alcanzar rápidamente altas producciones de éster y para servir como un solvente. Otros solventes también pueden ser incluidos en la mezcla de reacción, tal como éteres como tetrahidrofurano y p-dioxano y alcoholes de la fórmula R^4OH , los cuales también pueden funcionar como agentes de transferencia R^4 bajo las condiciones de reacción. Si un solvente adicional es incluido en la mezcla de reacción, este típicamente está presente en

hasta aproximadamente 10 volúmenes en relación con el compuesto de la Fórmula 7. Generalmente los mismos ácidos útiles para esterificación con alcoholes son también útiles para esterificación con ortoesteres y carbonatos. Típicamente

5 aproximadamente 2 hasta 4 equivalentes molares del ácido se utilizan en relación con el compuesto de la Fórmula 7, pero menores o mayores cantidades pueden ser utilizadas. El ácido se agrega típicamente a la última mezcla de reacción. El enfriamiento puede ser necesario durante la adición del ácido

10 prevenir temperaturas excesivas. La mezcla de reacción se mantiene típicamente a una temperatura entre aproximadamente 20 y 100°C, lo más típicamente entre aproximadamente 70 hasta 80°C. Bajo estas condiciones la reacción típicamente es completa en aproximadamente 4 hasta 24 horas. Si los puntos

15 de ebullición lo permiten, el exceso de ortoester, carbonato, alcohol y/o catalizador de ácido puede ser extraídos por destilación o evaporación para dar un residuo concentrado. La mezcla de reacción puede ser llevada a cabo y el producto de éster de la fórmula 8 aislado con el uso de técnicas

20 similares a las descritas para el procedimiento anterior con el uso de un alcohol de la fórmula R^4OH como el agente de transferencia R^4 . Este procedimiento se ilustra en el paso F2 del Ejemplo 1.

En un procedimiento con el uso de un compuesto de la

25 fórmula R^4X como el agente de transferencia R^4 , X es un

74

00002

nucleofugo. Los compuestos de la fórmula R^4X se refieren frecuentemente como agentes alquilantes aunque R^4 puede ser fracciones de carbono opcionalmente substituido además de alquilo. Típicamente X es la base conjugada de un ácido. Los

5 nucleofugos comunes incluyen halógeno (por ejemplo, Cl , Br , I), sulfatos tal como $OS(O)_2OR^4$, y sulfonatos tales como $OS(O)_2CH_3$ (metanosulfonato), $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2Ph-p-CH_3$ (p-toluenosulfonato). Sin embargo, los nucleofugos útiles para formar ésteres también incluyen pirocarbonatos, silicatos y

10 fosfonatos. Los nucleofugos también incluyen éteres (por ejemplo, R^4OR^4) cuando el agente de transferencia R^4 es una sal de oxonio (por ejemplo, $O(R^4)_3^+BF_4^-$). El compuesto de la fórmula 7 se pone en contacto con el compuesto de la fórmula R^4X típicamente en un solvente polar tal como acetona,

15 acetonitrilo o sulfoxido de dimetilo (DMSO) y en la presencia de una base. Típicamente aproximadamente 1 hasta 2 equivalentes cada uno del compuesto de la fórmula R^4X y la base se utilizan en relación al compuesto de la fórmula 7. Las bases apropiadas incluyen aminas orgánicas tales como

20 tributilamina y N,N -diisopropiletilamina y bases inorgánicas tales como carbonatos, óxidos, hidróxidos y fosfatos metálicos alcalinotérreos y alcalinos (por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $LiOH$, Li_2O , $NaOH$, KOH , Na_3PO_4 , K_3PO_4). La base y el compuesto de la fórmula R^4X se pueden agregar secuencialmente

25 o simultáneamente. Típicamente la mezcla de reacción se

mantiene a una temperatura entre aproximadamente 0 y 120°C, más típicamente entre aproximadamente 10 y 80°C. Mantener buena agitación es importante particularmente si la base es una base inorgánica no fácilmente soluble en el solvente de reacción. El índice de reacción puede variar substancialmente dependiendo de las condiciones, pero típicamente la reacción es completa en aproximadamente 1 a 24 horas. Para llevar a cabo la mezcla de reacción, el exceso de solvente, el R⁴X y/o la base pueden ser extraídos por evaporación bajo presión reducida o destilación, y el exceso de base se puede neutralizar o extraer por extracción con ácido. Si el compuesto de la fórmula 8 es un sólido, la dilución de la mezcla de reacción con agua (por ejemplo, aproximadamente 4 hasta 10 volúmenes) frecuentemente resulta en la cristalización del compuesto de la Fórmula 8, el cual después puede ser recolectado bajo filtración, lavado y secado. Si el compuesto de la Fórmula 8 no se cristaliza de la mezcla acuosa, es extraído con el uso de un solvente inmiscible con agua tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, la solución secada, y el solvente evaporado para dejar el compuesto de la Fórmula 8. Este procedimiento se ilustra en el paso F3 del Ejemplo 1.

Los compuestos de las Fórmulas 7 y 8 se han reportado para tener utilidad biológica. En particular, la publicación de la patente del PCT WO 2005/063721 describe compuestos de

76

00000

las fórmulas 7 y 8 en donde R¹ es, por ejemplo, ciclopropilo o fenilo substituido con Br o Cl en la posición para fenilo, y R⁴ es, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₄, alcoxialquilo C₂-C₁₄, hidroxialquilo C₂-C₁₄ o bencilo, puesto que son útiles como herbicidas.

5 Sin elaboración adicional, se cree que una persona experimentada en la técnica que utiliza la descripción anterior puede utilizar la presente invención hasta su magnitud más completa. Los siguientes ejemplos son, por lo tanto, para ser interpretados como simplemente ilustrativos, y no limitando la descripción en ninguna forma en
 10 absoluto. Los pasos en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada paso en una transformación sintética total, y el material de partida para cada paso no necesariamente pudo haber sido preparado por un proceso preparatorio particular del cual el procedimiento se describió en otros ejemplos o pasos. Los espectros ¹H
 15 NMR y ¹³CNMR se reportan en ppm a desplazamiento más bajo de tetrametilsilano; "s" significa único, "m" significa múltiple, "br s" significa ampliamente único.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

EJEMPLO 1

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

Paso A: Preparación monohidrocloruro de ciclopropanocarboximidamida

Un reactor de 1 litro equipado con un termopar, una
 25 línea de suministro de gas de subsuperficie, un cilindro de

cloruro de hidrógeno, un cilindro de balance y un burbujeador de nitrógeno fue reflujo con nitrógeno y cargado con ciclopropanocarbonitrilo (100 g, 1.5 mol), metanol (48 g, 1.5 mol) y tolueno (400 ml). La mezcla de reacción fue mantenida
5 a 15°C bajo presión positiva de nitrógeno ligero mientras que alimentaba cloruro de hidrógeno anhidro (57 g, 1.55 mol) debajo de la superficie de la mezcla de reacción por 2 horas. Después la mezcla de reacción fue agitada por 16 horas a 23°C.

10 El exceso de cloruro de hidrógeno fue purgado por burbujeo de nitrógeno bajo la superficie de la mezcla de reacción y descargando el gas efluente a través de un depurador de agua por 2 horas. La mezcla fue enfriada a 5°C, y después se agregó una solución de amoníaco en metanol (240
15 ml de una solución 7 M, 1.7 mol) por 10 minutos mientras que mantenía la temperatura debajo de 25°C. Después de permitir parar una 1 hora adicional, la mezcla de reacción fue destilada a presión reducida para extraer el exceso de metanol. El producto fue filtrado, lavado con tolueno (100
20 ml), y secado por succión para dar 170 g (94% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.8 (br s, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.1 (m, 4H).

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

25 Un reactor revestido de 500ml equipado con un medidor de

78

pH, sonda de temperatura y embudo de medidor adición fue cargado con etanol desnaturalizado (5% de contenido 2 propanol, 30 ml) y agua (150 ml). La mezcla de reacción fue agitada mientras oxalacetato de dietilo, sal de sodio (70 g, 5 0.33 mol) se agregaron por 10 minutos. Una solución de NaOH acuoso al 25% (14 g, 56 ml, 0.35 mol) fue medida en el vórtice de agitación por 1 hora mientras que mantenía la temperatura en un intervalo desde 25 hasta 30 °C. La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos adicionales a 30°C, y 10 se agregó monohidrocloruro de ciclopropanocarboximidamida (32 % en peso de solución en agua, 32 g, 0.267 mol). Se agregó una solución de NaOH acuoso al 25% (31 g, 0.19 mol) a una temperatura que se encuentra en el intervalo desde 30 hasta 35°C por aproximadamente 1 hora para mantener el pH en el 15 intervalo de 10.5-11.5. Después la mezcla anaranjada resultante fue calentada gradualmente hasta 60°C durante un periodo de 1 hora y mantenida en la misma temperatura por 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue enfriada a 45-50°C, y se agregó ácido clorhídrico (37 % en peso en agua, 50 20 ml, 0.60 mol) por 1 hora a aproximadamente 45°C (PRECAUCIÓN: espumoso) hasta alcanzar el pH de aproximadamente 1.5. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 5°C y filtrada. El entortado húmedo resultante fue lavado con agua (3 x 20 ml), secado por succión, y secado en un horno de vacío a 70°C por 25 16 horas para producir 42 g (85% de rendimiento) del

compuesto del título como un sólido beige (97% de pureza por el análisis de HPLC) que se descompone 235-236°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.58 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.2, 169.0, 157.3, 116.8, 17.7, 14.1.

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

Un matraz de Morton de 2 litros con agitador superior, termopar y embudo de adición fue cargado con ácido 2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (161 g,
10 0.90 mol), ácido clorhídrico (37 % en peso en agua, 300 g, 250 ml, 3 mol) y agua (400 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 5-10°C, y se agregó hipoclorito de sodio (solución acuosa de 14 % en peso, 522 g, 0.99 mol) por 2 horas. La mezcla de reacción fue mantenida a 10 - 12°C durante 1 hora
15 hasta que una prueba de papel de almidón en KI que utiliza sulfito de sodio no mostró ningún hipoclorito restante. La mezcla resultante fue enfriada y filtrada. El sólido recolectado fue lavado con agua fría (160 ml), y secado a peso constante en un horno de vacío a 50°C para dar 169 g
20 (88% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido que fusiona a 189-190°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

80

80000

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

Un matraz de cuellos múltiples de 500 ml con agitador superior, termopar y embudo de adición fue cargado con ácido
5 2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (36 g, 0.20 mol), agua (70 ml) y 50 % en peso de NaOH acuoso (14.4 g, 0.18 mol). La mezcla fue agitada a 10°C, y se agregó NaOCl acuoso al 10.3% (160 g, 0.22 mol) durante 1.5 horas con enfriamiento para mantener la mezcla de reacción a 10°C. La
10 mezcla fue enfriada a 5°C, y se agregó sulfito de sodio hasta que papel de almidón en KI dio resultados de prueba negativos. Se agregó ácido clorhídrico (37 % de peso en agua, 44.3 g, 0.443 mol) a 5 °C por aproximadamente 30 minutos para reducir el pH a 0.8. La mezcla fue filtrada, y el sólido
15 recolectado fue lavado con HCl 1N frío (20 ml), y secado a peso constante en un horno de vacío a 50°C para dar 40.9 g (95% de rendimiento) del compuesto del título como sólido que fusiona a 189-190°C.

Paso D1: Preparación de ácido 5,6-dicloro-2-ciclopropil-4-pyrimidinacarboxílico

Se agregaron oxicloruro de fósforo (363 g, 221 ml, 2.37 mol) y ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (169 g, 0.79 mol) a un matraz de 1 litro y se calentaron a 90°C por 5 horas. La mezcla de
25 reacción fue enfriada a 30°C y agregada por 60 minutos en un

reactor revestido de 2 litros que contenía una mezcla bien agitada de t-butanol (280 ml) y agua (750 ml) mientras que mantenía la temperatura a 5-10°C. Después de que la adición de la mezcla de reacción fuera aproximadamente 70% del total, 5 la mezcla de t-butanol acuosa fue sembrada para iniciar la cristalización, y la adición de la mezcla de reacción fue continuada. En el extremo de la adición, se agregó el agua (750 ml) gradualmente a 10-15°C, y la mezcla fue agitada por un 1 hora adicional. La mezcla resultante fue enfriada a 5°C, 10 filtrada, y el sólido recolectado fue lavado con agua (3 x 50 ml). El entortado húmedo resultante fue secado en un horno de vacío a 60°C para dar 156 g (85% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido que fusiona a 126-127 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.23 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.0 (m, 2H).

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

Un matraz de múltiples cuellos de 500 ml con un agitador superior, termopar y condensador fue cargado con ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico 20 (35.0 g, 0.163 mol), acetato de etilo (105 ml) y el N,N-dimetilformamida (1.19 g, 0.016 mol) a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de tionilo (48.5 g, 0.408 mol) a temperatura ambiente por 50 minutos, y la mezcla de reacción fue calentada a 68°C por 7 horas. La mezcla de reacción fue 25 enfriada a 25°C y agregada por 30 minutos a un matraz de

múltiples cuellos de 500 ml que contenía agua (100 ml) mientras que mantenía la temperatura a 10-20°C. La mezcla resultante fue agitada por 30 minutos adicionales, y la capa orgánica fue separada de la capa acuosa. La capa acuosa fue
5 extraída con acetato de etilo adicional (20 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua. La capa orgánica que contenía 35.0 g (93% de rendimiento) del producto del título fue directamente transferida al paso siguiente.

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

Un matraz de 3 litros fue cargado con ácido 5,6-dicloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (280 g, 1.2 mol), amoníaco (28 % en peso en agua, 350 g, 5.76 mol) y agua (1.26
15 l). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 5 horas, y exceso de agua (aproximadamente 600 ml) fue extraído por destilación a 50 °C/9 kPa. Después de enfriarse a 20°C, la mezcla de reacción fue acidificada a un pH 2 con ácido clorhídrico acuoso (132 g, 110 ml, 1.32 mol), enfriada a 5°C,
20 y filtrada.

El entortado húmedo filtrado fue lavado con agua (2 x 200 ml) y secado en un horno de vacío a 55°C para dar aproximadamente 270 g del compuesto del título como un monohidrato, que contenía 8.3 % en peso de agua medida por
25 titulación de Karl Fischer, y descompuesta a 152°C (después

de la cristalización del etanol caliente).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.4 (br s, 3H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (m, 4H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172.3, 169.5, 163.9, 158.5, 108.8, 21.1, 13.8.

5 Paso F1: preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidina-carboxilato de metilo

Un matraz de 1 litro equipado con un burbujeador de nitrógeno conectado a una trampa y a un depurador que contiene compuestos cáusticos, un embudo de adición, un
10 condensador de reflujo y un termopar, con monohidrato ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (144 g, 0.62 mol) y metanol (500 ml). Se agregó cloruro de tionilo (185 g, 115 ml, 1.58 mol) por aproximadamente 30 minutos con enfriamiento, y entonces la mezcla de reacción fue calentada
15 a 60°C por 12 horas. La mezcla resultante fue concentrada a 40-45 °C/6 kPa para extraer exceso de metanol (aproximadamente 300 ml), y la mezcla de reacción fue diluida con agua (580 ml). Se agregó fenoftaleína (5 mg), y se agregó NaOH acuoso al 50% (80 g, 1.0 mol) gota a gota con
20 enfriamiento a 10-25°C para llevar el pH hasta aproximadamente 9 de acuerdo a lo indicado por la apariencia de color rosado. Entonces se agregó justo lo necesario de ácido clorhídrico acuoso 1N para extinguir el color rosado. El lodo resultante fue enfriado a 5°C y filtrado. El
25 entortado húmedo filtrado fue lavado con agua y secado a peso

constante a 50 °C/6 kPa para dar 123 g (80% de rendimiento) del compuesto del título con 98% de pureza por análisis de HPLC como un sólido que funde a 147-148°C.

¹H NMR (DMSO-d₆), d 5.4 (br s, 2H) 3.97 (s, 3H), 2.1 (m, 1H),
5 1.04 (m, 4H).

El filtrado restante fue acidificado con ácido clorhídrico (37 % en peso en agua) para llevar el pH hasta aproximadamente 2, y después concentrado en vacío. El lodo resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado para dar
10 14 g de ácido de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico sin reaccionar (10% de rendimiento recuperado).

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

15 Un matraz de múltiples cuellos de 500 ml equipado con un brubujeador de nitrógeno, embudo de adición, condensador de reflujo, y termopar fue cargado con monohidrato ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (47.8 g, 0.206 mol), metanol (32 g) y carbonato de dimetilo (94.5 g,
20 1.05 mol). Se agregó ácido sulfúrico concentrado (50.0 g, 0.500 mol) aproximadamente 30 minutos con enfriamiento para mantener la temperatura abajo de 60°C, y después la mezcla de reacción fue calentada a 70°C por 10 horas. La mezcla resultante fue enfriada a 15 °C y diluida con 250 ml de agua.
25 El pH de la masa de reacción fue subido a 5-8 al agregar

aproximadamente 42.7 g (0.534 mol) de NaOH acuoso al 50 % en peso por 30 minutos con enfriamiento para mantener la temperatura en el intervalo de 10-15°C. El lodo resultante fue enfriado a 5°C y filtrado. El entortado húmedo filtrado
 5 fue lavado con agua y secado a peso constante a 50°C para dar 43.3 g (93.5% de rendimiento) del compuesto del título con 98% de pureza como un sólido que fisiona a 147-148 °C.

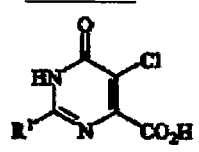
Paso F3: Otra preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxilato de metilo

10 Un reactor de 200 ml equipado de un embudo de adición revestido bajo un condensador de serpentín de enfriamiento a -10°C, una entrada de nitrógeno y agitación superior fue cargado con tributilamina (20.4 g, 0.11 mol) y DMSO (45 ml). La mezcla fue agitada a 25°C, y se agregó monohidrato ácido
 15 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (23.1 g, 0.1 mol) en porciones. La mezcla de reacción fue agitada a 30°C mientras que el bromometano (13.3 g, 8 ml, 0.14 mol) fue condensado en el embudo de adición revestido y después agregado a la mezcla de reacción por 30 minutos. La mezcla
 20 fue agitada por 3 horas adicionales y después agregado durante aproximadamente 30 minutos a un reactor cargado con agua (200 ml) a 25°C. El lodo resultante fue enfriado a 5°C y filtrado. El entortado filtrado fue lavado con agua (2 x 30 ml) y secado a 60°C en un horno de vacío por 16 horas para
 25 dar 18.4 g (81% de rendimiento) del compuesto del título como

un sólido blanco mate que fusiona a 147-148°C.

Por el presente método, pueden ser preparados los
siguientes compuestos de las tablas 1-4. Las abreviaturas
siguientes se utilizan en la tabla que siguen: t significa
5 terciario, i significa iso, Me significa metilo, Et significa
etilo, Pr significa propilo, i-Pr significa isopropilo, c-Pr
significa ciclopropilo, Bu significa butilo, i-BU significa
isobutilo, y S(O)₂Me significa metilsulfonilo.

TABLA 1



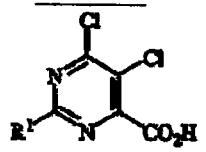
10

15

20

<u>R¹</u>	<u>R¹</u>	<u>R¹</u>
i-Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
c-Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me-c-Pr	4-Et-Ph	4CF ₃ O-Ph
t-Bu	4-CF ₃ -Ph	3Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) ₂ -Ph
4-Cl-Ph	3,4-di-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-di-Cl-Ph	1,3-benzodioxol-5-il
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-naftalenil
4-F-Ph	3,4-di-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

TABLA 2



25

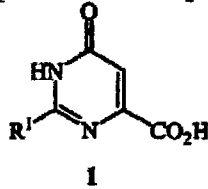
88

20-35

	<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>R¹</u>
	c-Pr	CH ₂ CH ₃	c-Pr	(CH ₂) ₇ CH ₃
	c-Pr	CH ₃	c-Pr	CH(CH ₃)CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃
	c-Pr	H	c-Pr	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃
	c-Pr	i-Pr	3-Me-c-Ph	CH ₃
5	c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₃	i-Pr	CH ₂ CH ₃
	c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	i-Pr	CH ₃
	c-Pr	i-Bu	t-Bu	CH ₂ CH ₃
	c-Pr	CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ CH ₃
	c-Pr	CH ₂ CH ₂ O(n-Bu)	Ph	CH ₃
	c-Pr	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
	c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	4-Cl-Ph	CH ₃
10	4-Cl-Ph	H	4-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
	4-Cl-Ph	i-Pr	4-CF ₃ -Ph	CH ₃
	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
	4-Cl-Ph	CH ₂ Ph	4-Me-Ph	CH ₂ CH ₃
	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	3,4-di-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
	4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	2,4-di-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
	4-Br-Ph	CH ₃	2-F-4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
	4-Br-Ph	H	3,4-di-Me-Ph	CH ₂ CH ₃
15	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	3-F-4-Me-Ph	CH ₃
	4-F-Ph	CH ₃	3-F-4-Me-Ph	H
	4-F-Ph	H	4-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
	2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	4-MeS-Ph	CH ₃
	4-I-Ph	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃ O-Ph	CH ₂ CH ₃
	4-I-Ph	CH ₃	3-Br-5-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
20	4-Me-Ph	CH ₃	4-MeS(O) ₂ -Ph	CH ₃
	4-Me-Ph	H	4-MeS(O)-Ph	CH ₃
	3-Me-Ph	CH ₃	1,3-benzodioxol-5-il	CH ₂ CH ₃
	4-Et-Ph	CH ₂ CH ₃	2-naftalenil	CH ₂ CH ₃

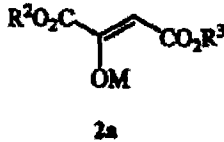
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1,

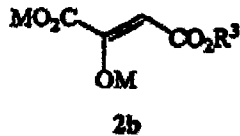


caracterizado porque R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente sustituido; que comprende los pasos de:

(1) poner en contacto una mezcla que comprende (a) un
10 compuesto de la Fórmula 2a



en donde M es metal álcali y R² y R³ son independientemente
15 alquilo C₁-C₄, (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción
de agua, con una solución que comprende una primera base y
una segunda porción de agua, la base se encuentra en una
cantidad suficiente para producir una primera solución
resultante que tiene un pH que se encuentra en el intervalo
20 de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 14, la primera
solución resultante comprende un compuesto de la Fórmula 2b,

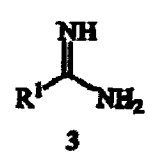


90

80175

en donde M y R³ son de acuerdo a lo definido anteriormente para la fórmula 2a;

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



10

en donde R¹ es de acuerdo a lo definido anteriormente para la Fórmula 1, y una segunda base en una cantidad suficiente para producir una segunda solución resultante que tiene un pH que se encuentra el intervalo de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 12, la segunda solución resultante comprende una sal del compuesto de la Fórmula 1; y

(3) agregar un ácido a la segunda solución resultante que comprende la sal del compuesto de la Fórmula 1 para formar el compuesto de la Fórmula 1.

20

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es ciclofenilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido.

25

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

91

00000

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es ciclopropilo.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la primera base agregada en el paso (1) es un hidróxido de metal alcalino.

6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el pH de la primera solución resultante en el paso (1) está en un intervalo de aproximadamente 11 hasta 13.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar del compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo con respecto al compuesto de la Fórmula 2a está en un intervalo de aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 0.9.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la segunda base agregada en el paso (2) es un hidróxido de metal alcalino.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el pH de la segunda solución resultante

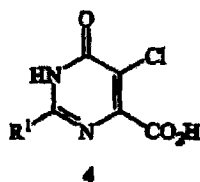
en el paso (2) está en el intervalo de aproximadamente 10.5 hasta aproximadamente 11.5.

12. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido agregado en el paso (3) es un
5 ácido mineral.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

14. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4

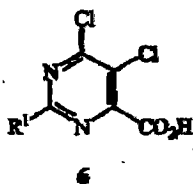
10



caracterizado porque R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente substituido, que comprende el método de
15 conformidad con la reivindicación 1 y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la Fórmula 1 con un agente de cloración.

15. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 6

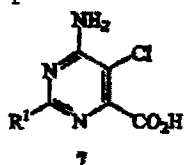
20



caracterizado porque R¹ es H o una fracción de carbono opcionalmente substituido, que comprende el método de
conformidad con la reivindicación 14 y un paso adicional de
25 poner en contacto el compuesto de la Fórmula 4 con un agente

de desplazamiento de cloruro.

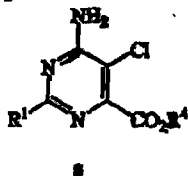
16. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 7



5

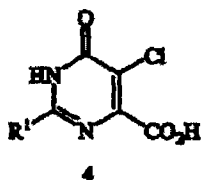
caracterizado porque R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente substituido, el cual comprende el método de conformidad con la reivindicación 15 y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la Fórmula 6 con amonio.

10 17. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 8



caracterizado porque R^1 es H o una fracción de carbono
15 opcionalmente substituido; y R^4 es una fracción de carbono opcionalmente substituido; que comprende el método anteriormente descrito y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la fórmula 7 con un agente de transferencia R^4 .

20 18. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 4



25 en donde R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente

en donde R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente sustituida, con el uso de un compuesto de la fórmula 1,

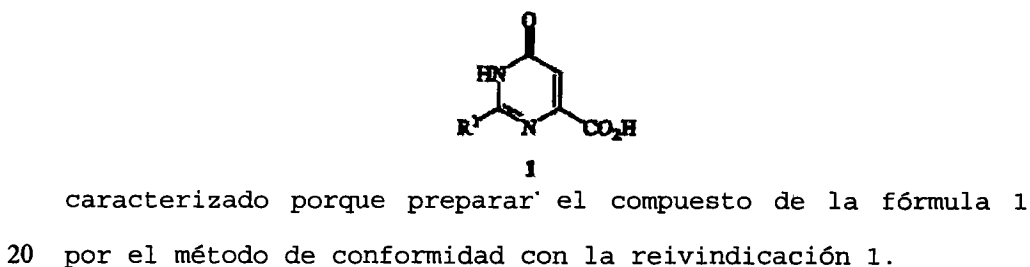


caracterizado porque prepara el compuesto de la fórmula 1 por el método de conformidad con la reivindicación 1.

21. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 8



en donde R^1 es H o una fracción de carbono opcionalmente sustituida, con el uso de un compuesto de la fórmula 1,



22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 y 21 caracterizado porque R^4 es alquilo C_1-C_{14} , alcoxialquilo C_2-C_{14} , hidroxialquilo C_2-C_{14} o bencilo.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, 25 caracterizado porque R^4 es alquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_2-C_8 .

98
00116

BA9350

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/121648 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/016340

(22) International Filing Date: 28 April 2006 (28.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/678,264 6 May 2005 (06.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): E. I. DU
PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007
Market Street, Wilmington, Delaware 19898 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SHAPIRO, Rafael
[US/US]; 1415 Fresno Road, Wilmington, Delaware 19803
(US).

(74) Agent: REHBERG, Edward, F.; E. I. Du Pont de
Nemours and Company, Legal Patent Records Center,
4417 Lancaster Pike, Wilmington, Delaware 19805 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

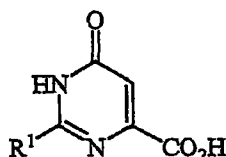
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that 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: METHOD FOR PREPARATION OF OPTIONALLY 2-SUBSTITUTED 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIM-
IDINECARBOXYLIC ACIDS



(I)

(57) Abstract: A new method for the preparation of optionally 2-substituted 1,6-dihydro-6-oxo-4 pyrimidinecarboxylic acid com-
pounds of formula (1) is disclosed wherein R¹ is H or an optionally substituted carbon moiety. Also disclosed is the method com-
prising additional steps to prepare optionally substituted 4 pyrimidine-carboxylic acids and esters using the compound of formula
(1) as an intermediate.

WO 2006/121648 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/016340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/28 A61K31/505		
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) C07D A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 666 915 A (OZEKI ET AL) 19 May 1987 (1987-05-19) column 4, line 34 - column 5, line 30	1-25
X	G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI, ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG: "Pyrimidines. II. Orotic Acid analogs" J. ORG. CHEM, vol. 26, 1961, pages 2755-2763, XP002398955 cited in the application page 2759, column 1 reaction scheme page 2763, column 2, method B	1-25
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September 2006		Date of mailing of the international search report 02/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Deutsch, Francis

RECEIVED
PATENT RECORDS CENTER

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/016340

JUL 24 2006

From the INTERNATIONAL BUREAU

☐ TO BE REVIEWED
BY ATTORNEY

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

REHBERG, Edward, F.
E. I. Du Pont de Nemours and Company
Legal Patent Records Center
4417 Lancaster Pike
Wilmington, Delaware 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 06 July 2006 (06.07.2006)	
Applicant's or agent's file reference BA9350PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/016340	International filing date (day month year) 28 April 2006 (28.04.2006)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 06 May 2005 (06.05.2005)
Applicant E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 May 2005 (06.05.2005)	60/678,264	US	27 June 2006 (27.06.2006)

EEL NOTED

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Pergod Claudine
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 65
	Telephone No. +41 22 338 92 07

PATENT COOPERATION TREATY

101
w/att
Resub 2/7/07

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND
Attn: Rehberg, Edward F.
COMPANY
Legal Patent Records Center
4417 Lancaster Pike
Wilmington, Delaware 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02/11/2006

Applicant's or agent's file reference

BA9350PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/016340

International filing date
(day/month/year)

28/04/2006

Applicant

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

NOV 03 2006
TO BE REVIEWED
BY ATTORNEY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Angela Lopez Navarro

REY NOTED

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BA9350PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/016340	International filing date (day/month/year) 28/04/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/05/2005
Applicant E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/28 A61K31/505

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)

C07D A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 666 915 A (OZEKI ET AL) 19 May 1987 (1987-05-19) column 4, line 34 - column 5, line 30	1-25
X	G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI, ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG: "Pyrimidines. II. Orotic Acid analogs" J. ORG. CHEM, vol. 26, 1961, pages 2755-2763, XP002398955 cited in the application page 2759, column 1 reaction scheme page 2763, column 2, method B	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "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)
- "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

- "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
- "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
- "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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2006

Date of mailing of the international search report

02/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deutsch, Francis

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/016340

International filing date (day/month/year)
28.04.2006

Priority date (day/month/year)
06.05.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/28 A61K31/505

Applicant
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Deutsch, Francis

Telephone No. +49 89 2399-8281



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **106**
PCT/US2006/016340

00005

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

107
International application No.
PCT/US2006/016340

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

V

Reference is made to the following documents:

D1: US-A-4 666 915 (OZEKI ET AL) 19 May 1987 (1987-05-19)

D2: G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI, ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG: "Pyrimidines. II. Orotic Acid analogs" J. ORG. CHEM, vol. 26, 1961, pages 2755-2763, XP002398955 cited in the application

Novelty

The process of the present claims involves the preparation of a first solution containing a compound of formula 2b having a basicity in the range from about 10 to about 4, which is then contacted in a second step with a further solution comprising a carboximidamide derivative of formula 3 and a second base is added to create a resultant solution having a pH ranging from about 9 to about 12.

In the processes of D1 and D2 the components are combined all at once with no corresponding control of the pH.

The end product of the process of the present claim 1 differs from the corresponding end product of D1 additionally through the nature of the group R¹.

Novelty may therefore be acknowledged.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D2, since this discloses a preparation of the 1,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidine carboxylic acids of formula 1 using the same starting materials.

It is considered that the skilled person in view of the disclosures of D1 would have arrived qualitatively at the claimed subject matter.

The problem underlying the present invention is therefore considered to be the provision of

a process giving surprising results (e.g. yield) compared to the prior art process.

Examples of the process are given in the description with details of yield, whilst a specific example of the prior art process is also given in the prior art (cf method B for the preparation of the compound of formula XXVIII on page 2763 of D2).

It has however not been fully demonstrated that the distinguishing features of the invention give rise to the improved yields, such that an inventive step cannot as yet be acknowledged. Thus, where comparative test are envisaged the process of the invention should have the maximum number of features possible in common with the prior art process.

VIII

The term "about" used in claim 1 in connection with the pH is considered to lead to a lack of clarity.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado : BS935PCT		PARA UNA ACCIÓN ver formulario PCT/ISA/220 ADICIONAL y en su caso, el ítem 5 de abajo
No. de solicitud internacional : PCT/US2006/016340	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 28/04/2006	Fecha de prioridad (la más antigua)(día/mes/año): 06/05/2005
Solicitante : E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Bases del informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre las bases de :

☒ la solicitud Internacional en el idioma en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, el cual es el idioma de traducción suministrado para las propuestas de a búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, ver bloque No I.

2. ☐ Algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver bloque No. II).

3. ☐ Falta de unidad de invención (ver bloque No. III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad con la siguiente redacción:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad de conformidad con la regla 38.2(b) como aparece en bloque No IV. El solicitante puede presentar observaciones a esta Autoridad en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda Internacional, someter comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen de la Figura No. _____

☐ propuesta por el solicitante.

☐ Debido a que el solicitante fracaso en sugerir una figura.

☐ Debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ no debe publicarse ninguna figura con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2006/016340

A. CLASIFICACIÓN DEL SUJETO MATERIA

INV. C07D239/28 A61K31/505

De acuerdo a la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC

B. CAMPOS INVESTIGADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguida por los símbolos de clasificación)

C07D A61K

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
A	US 4 666 915 A (OZEKI ET AL) 19 May 1987 (1987-05-19) columna 4, línea - columna 5, línea 30 -----	1-25
X	G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI, ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG: "Pyrimidines II. Orotic Acid analogs" J. ORG. CHEM, Vol. 26, 1961, páginas 2755-2763, XP002398955 Citado en la solicitud Página 2759, columna 1 esquema de reacción Página 2763, columna 2, método B -----	1-25



Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C



Ver documentos de la familia de patentes en el anexo

*** Categorías especiales de los documentos citados**

"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

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

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

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

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
14 Septiembre 2006

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
02/11/2006

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/
Oficina de Patentes Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31 70) 340 - 3016

Funcionario Autorizado

Deutsch, Francis

13412

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/016340

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)			Fecha de publicación
WO 2005018343 A	03-03-2005	CA	1218368	A1	24-02-1987
		DE	3464603	D1	13-08-1987
		EP	0144730	A1	19-06-1985
		ES	8604167	A1	01-06-1986
		ES	8605493	A1	01-09-1986
		JP	1672022	C	12-06-1992
		JP	3036835	B	03-06-1991
		JP	60100559	A	04-06-1985

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

~~132~~ 113

DE:
LA AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Ver formato PCT/ISA/220

PCT

**OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43 bis.1 del PCT)

Fecha de envío

(día/mes/año): ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:

Ver formato PCT/ISA/220

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

Ver párrafo 2 abajo

No. de solicitud internacional:

PCT/US2006/016340

Fecha de presentación internacional

(día/mes/año): 28.04.2006

Fecha de prioridad (día/mes/año):

06.05.2005

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:

INV. C07D239/28 A61K31/505

Solicitante:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

1. Este reporte contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes ítems:

- ☒ Bloque I Bases de la opinión
- ☐ Bloque II Prioridad
- ☐ Bloque III No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Bloque IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Bloque V Declaración justificada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- ☐ Bloque VI Ciertos documentos citados
- ☐ Bloque VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Bloque VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar Internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a esta, y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, ver el formato PCT/ISA/220

3. Para más detalles, ver las notas del formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA:

Oficina de Patentes Europea
D- 80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fecha de terminación de esta
opinión

Ver Formato
PCT/ISA/210

Funcionario Autorizado:

Deutsch, Francis

No. telefónico: +49 89 2399-8281

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

133/14
**No. de solicitud internacion
PCT/US2006/016340**

BLOQUE No I. Bases de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma**, esta opinión está basada en la solicitud internacional en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se dé otra indicación bajo este ítem.

☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada,

☐ Esta opinión está basada en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 b))

2. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud Internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material:

☐ una lista de secuencias

☐ tabla(s) relativa a la lista de secuencias

b. Formato del material:

☐ por escrito

☐ en soporte legible por ordenador

c. Fecha de presentación/entrega:

☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó

☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador

☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla

relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

4. Comentarios adicionales:

115
~~139~~

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**No. de solicitud internacional
PCT/US2006/016340**

BLOQUE NoV. Declaración justificada bajo la Regla 43 bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-25

No: Reivindicaciones

Etapa inventiva (IS)

Si: Reivindicaciones 1-25

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-25

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja por separado

BLOQUE NoVII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se realizan las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o en la cuestión si las reivindicaciones son completamente soportadas por la descripción:

Ver hoja por separado

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

~~135~~ 146
No. de solicitud internacional

PCT/US2006/0016340

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A-4 666 915 (OZEKI ET AL) 19 de Mayo 1987 (1987-05-19)

D2: G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI, ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG: "Pyrimidines II. Orotic Acid analogs" J. ORG.CHEM, vol. 26, 1961, páginas 2755-2763, XP002398955 citado en la solicitud

Novedad

El proceso de las presentes reivindicaciones involucra la preparación de una primera solución que contiene un compuesto de la fórmula 2b que tiene una basicidad en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 4, la cual después se pone en contacto en un segundo paso con una solución adicional que comprende un derivado de carboximidamida de la Fórmula 3 y una segunda base se agrega para producir una solución resultante que tiene un intervalo de pH desde aproximadamente 9 hasta aproximadamente 12.

En los Proceso de D1 y D2 los componentes se combinan todos a la vez repente sin el control correspondiente de pH.

136-119

El producto final de los procesos de la presente reivindicación 1 difiere del producto final correspondiente de D1 adicionalmente a través de la naturaleza del grupo R¹.

Por lo tanto la novedad puede ser reconocida.

Etapas Inventiva

El estado previo de la técnica más cercano como se considera D2, puesto que este describe una preparación de ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidina carboxílicos con el uso de los mismos materiales de partida.

Se considera que la persona experimentada en la técnica en vista de la descripción de D1 habría llegado cualitativamente a la materia objeto reivindicada.

El problema fundamental de la presente invención por lo tanto es considerado que es el suministro de un proceso que sorpresivamente da resultados (por ejemplo rendimiento) comparados a los procesos del estado previo de la técnica.

Se dan ejemplos de los procesos en la descripción con detalles de rendimiento, aunque un ejemplo específico del proceso del estado previo de la técnica también se da en el estado previo de la técnica (en comparación con el