

5-FLÚOR-4-IMINO-3-(ALQUIL/ALQUILO SUSTITUIDO)-1-(ARILSULFONIL)-3,4-DIHDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA Y LOS PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN

5 **REFERENCIAS CRUZADAS A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con los Nos. de Serie 61/922.582 y 61/922.572, presentadas el 31 de diciembre de 2013, las
10 descripciones de cada una de las cuales se incorporan expresamente para referencia en el presente documento.

CAMPO

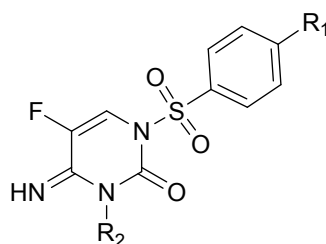
En el presente documento se proporciona 5-flúor-
15 4-imino-3-(alquil/alquilo sustituido)-1-(arilsulfonilo)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona y los procesos para su preparación.

ANTECEDENTES Y RESUMEN

La solicitud de patente de los Estados Unidos de
20 Norte América No. 2011/0263627 describe entre otras cosas ciertos compuestos N3-sustituido-N1-sulfonil-5-flúorpirimidinona y su uso como fungicidas. La revelación de la solicitud se incorpora expresamente para referencia en el presente documento. Esta
25 patente describe varias rutas para generar los compuestos N3-sustituido-N1-sulfonil-5-

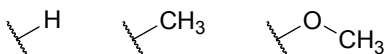
flúorpirimidinona. Puede ser ventajoso proporcionar métodos más directos y eficaces para la preparación, aislamiento y purificación de los fungicidas N3-sustituido-N1-sulfonil-5-flúor-pirimidinona y los
 5 compuestos relacionados, por ejemplo, por el uso de reactivos y/o intermediarios químicos y las técnicas de aislamiento y purificación que proporcionan una mejora del tiempo y de la eficiencia de los costos.

Se proporcionan en el presente documento 5-flúor-
 10 4-imino-3-(alquil/alquilo sustituido)-1-(arilsulfonilo)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona y los procesos para su preparación. En una realización proporcionada en este documento se encuentra un procedimiento para la preparación de los compuestos
 15 de la Fórmula III:

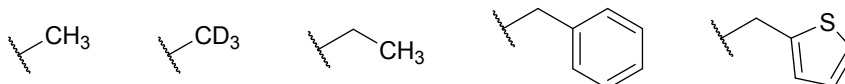


III

en el que R_1 es seleccionada de:

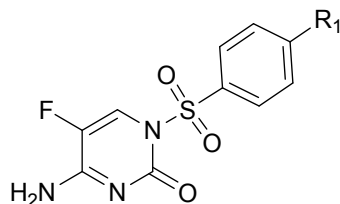


y R_2 es seleccionada de:



que comprende poner en contacto los compuestos de

fórmula II con una base, tal como un carbonato alcalino, por ejemplo, sodio, potasio, cesio y carbonato de litio (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y Li_2CO_3 , respectivamente) o un alcóxido alcalino, por ejemplo, 5 *terc*-butóxido potásico (KOtBu) y un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo de la fórmula $\text{R}_2\text{-X}$, en el que R_2 es tal como se definió anteriormente y X es un halógeno, por ejemplo, yodo, bromo y cloro, en un solvente polar, tal como el *N,N*-10 dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (CH_3CN), y similares, a concentraciones de aproximadamente 0,1 molar (M) hasta aproximadamente 3 M. En algunas realizaciones, una 15 relación molar de los compuestos de Fórmula II a la base es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1 y una relación molar de los compuestos de la Fórmula II al agente alquilante es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En otras realizaciones, se 20 utilizan relaciones molares de los compuestos de la Fórmula II a la base y los compuestos de la Fórmula II al agente alquilante de alrededor de 2:1 y 1:3, respectivamente. En algunas realizaciones, las reacciones se llevan a cabo a temperaturas entre -78° 25 C y 90° C, y en otras realizaciones, las reacciones se llevan a cabo entre 22° C y 60° C.



II

Las personas expertas en la materia entenderán que la manipulación de los parámetros de reacción descriptos anteriormente pueden resultar en la

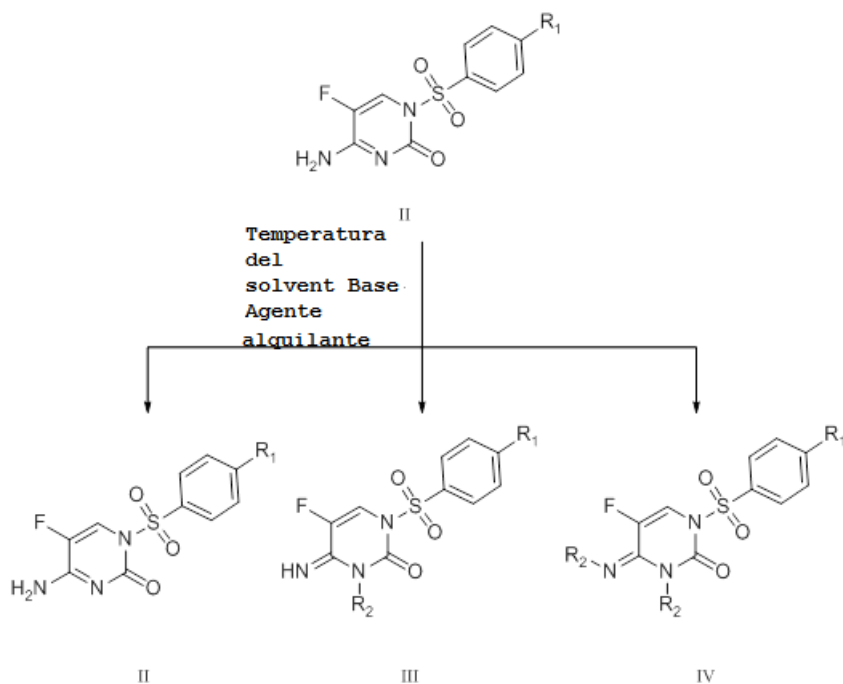
5 formación de mezclas de productos que comprenden los compuestos de las Fórmulas II, III, y IV, como se muestra en el Esquema 1, en el que las proporciones de los compuestos de las Fórmulas II, III, y IV

formadas es de aproximadamente 0:2:1 a

10 aproximadamente 1:2:0. En algunas realizaciones, se prefieren las composiciones que contengan las mezclas de los compuestos de las Fórmulas II y III, ya que la purificación y el aislamiento se pueden lograr mediante precipitación y recristalización, y los

15 compuestos intermediarios de la Fórmula II pueden ser recuperados y reciclados. En contraste, las composiciones que comprenden mezclas de los compuestos de las fórmulas III y IV requieren una separación cromatográfica para dar III junto con el

20 no deseado subproducto dialquilado de la Fórmula IV.

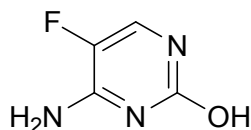
Esquema 1.

En otra realización, la composición en bruto deseada, es decir, las mezclas de los compuestos de la fórmula II y los compuestos de la Fórmula III, en los que R_1 es metoxi (OCH_3) y R_2 es metilo (CH_3), se obtienen a través de poner en contacto un compuesto de la Fórmula II con Li_2CO_3 y yoduro de metilo (CH_3I) en DMF (1,0 M) en una relación molar de aproximadamente 1:0,6:3 a 45°C . Al finalizar, la dilución de la composición en bruto con un solvente aprótico polar, tal como el CH_3CN , en el que la relación de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMF}$ es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) con un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 10,5, en el que

la relación de un $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 2,5% por peso :DMF es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:1, proporciona un precipitado que es aislable por filtración. En una realización, la relación de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMF}$ es de aproximadamente 1:2 y la relación de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 2,5%:DMF es de aproximadamente 1:1, y el sólido resultante se purifica adicionalmente mediante cristalización/ precipitación a partir de una solución calentada, por encima de los $30^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$, del sólido en una solución de un solvente polar aprótico, tal como el CH_3CN , mediante la adición de agua (H_2O), en el que la relación de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:1, para dar el compuesto purificado de la fórmula III, y en otra realización, la relación de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ para afectar la precipitación de la III pura es de aproximadamente 2:1.

En otra realización, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar poniendo en contacto los compuestos de la fórmula I con bis-N,O-trimetilsililacetamida (BSA) a una temperatura elevada, tal como los 70°C , durante un período de aproximadamente 1 hora (h), seguido por el enfriamiento y en contacto con la solución que contiene el pirimidinol protegido con un cloruro de sulfonilo de benceno sustituido, generalizado por R_1-

PhSO₂Cl, en el que R₁ es como se definió anteriormente, a aproximadamente los 20° C - 25° C. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de la Fórmula I a BSA y el cloruro de sulfonilo es de aproximadamente 1:3:1,1, respectivamente, y en otra realización la reducción de la relación molar de los reactivos a aproximadamente 1:1,1:1,1 proporciona rendimientos mejorados.



I

El término "alquilo" se refiere a una, o cadena de carbono ramificada, no ramificada o cíclica saturada que incluye, pero que no limitada a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada, no ramificada o cíclica que contiene uno o más dobles enlaces, que incluye, pero no está limitada a, etenilo, propenilo, butenilo, isopropenilo, isobutenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a cualesquier aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene heteroátomos.

El término "heterociclo" se refiere a cualquier
5 anillo aromático o no aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene uno o más heteroátomos.

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente -OR.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a uno
10 o más átomos de halógeno, definidos como F, Cl, Br, e I.

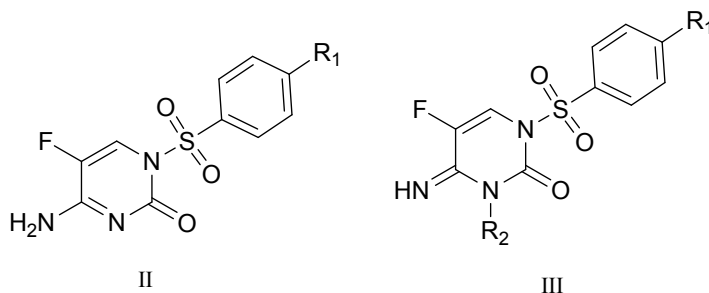
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, que está sustituido con Cl, F, I, Br o o cualquier combinación de los mismos.

15 En toda la revelación, las referencias a los compuestos de las Fórmulas I, II, III, y IV se leen como que también incluyen isómeros ópticos y sales. Las sales ejemplares pueden incluir: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, y similares. Adicionalmente,
20 los compuestos de las Fórmulas I, II, III, y IV pueden incluir formas tautoméricas.

Ciertos compuestos descriptos en el presente documento pueden existir como uno o más isómeros. Los expertos en la técnica apreciarán que un isómero
25 puede ser más activo que los otros. Las estructuras descriptas en la presente revelación se dibujan en

sólo una forma geométrica para mayor claridad, pero pretenden representar todas las formas tautoméricas y geométricas de la molécula.

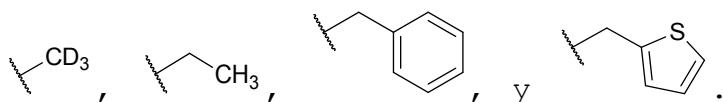
En una realización ejemplar, se proporciona un método de fabricación de un compuesto de la Fórmula III. El método incluye poner en contacto un compuesto de la Fórmula II con un carbonato alcalino y un agente alquilante; y formar un compuesto de la Fórmula III,



en el que R_1 es seleccionada del grupo que consiste

en: H , CH_3 , y O-CH_3 ; y

R_2 es seleccionada del grupo que consiste en: CH_3 ,



En una realización más particular, la etapa de contactar se lleva a cabo entre los 22° C y los 60° C.

En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, la etapa de contactar incluye además un solvente seleccionado

del grupo que consiste en DMF, DMSO, DMA, NMP, y CH_3CN .

En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, el
5 carbonato alcalino es seleccionado del grupo que consiste en: Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y Li_2CO_3 .

En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente alquilante es seleccionado del grupo que consiste en:
10 haluros de alquilo y haluros de bencilo. En una realización aún más particular, el haluro de alquilo y el haluro de bencilo se seleccionan a partir de yoduro de metilo (CH_3I), yoduro de etilo ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$), bromuro de bencilo y (BnBr).

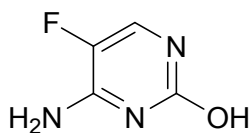
15 En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, la base carbonato alcalino es Cs_2CO_3 , y el solvente es DMF.

En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, una
20 relación molar del compuesto II a la base de carbonato alcalino es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1 y la relación molar del compuesto II al agente alquilante es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En una realización aún más
25 particular, una relación molar del compuesto II a los base de carbonato alcalino es de aproximadamente 2:1

una relación molar del compuesto II al agente alquilante es de 1:3.

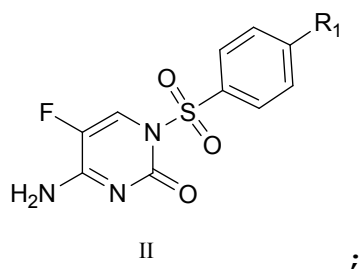
En otra forma de realización más particular de cualquiera de las realizaciones anteriores, el método incluye además la etapa de diluir una mezcla de reacción completa con CH_3CN y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 2,5%. En una realización aún más particular, una relación de DMF a CH_3CN es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1 y una relación de DMF a $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 2,5% es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En una realización aún más particular, una relación de DMF a CH_3CN es de aproximadamente 2:1 y una relación de DMF a $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 2,5% es de aproximadamente 1:1.

En otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la Fórmula II. El método incluye poner en contacto un compuesto de la Fórmula I con bis-*N,O*-trimetilsililacetamida (BSA):



I

y formar un compuesto de la Fórmula II:



en que en una relación molar del compuesto I a
bis-*N,O*-trimetilsililacetamida (BSA) es de 1:1,1 y el
paso de contacto se lleva a cabo a aproximadamente
5 22° C a aproximadamente 70° C.

En una realización más particular, el paso de
contacto incluye además poner en contacto el
compuesto I con CH₃CN.

En otra forma de realización más particular de
10 cualquiera de las realizaciones anteriores, el método
comprende poner en contacto una mezcla de reacción
tratada con BSA con un cloruro de arilsulfonilo.

En otra forma de realización más particular de
cualquiera de las realizaciones anteriores, una
15 relación molar del Compuesto I al cloruro de
arilsulfonilo es de aproximadamente 1:2 a
aproximadamente 2:1. En una realización aún más
particular, una relación molar del compuesto I al
cloruro de arilsulfonilo es de 1:1,1.

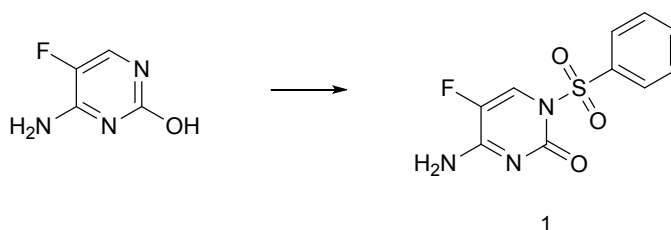
20 Las realizaciones descritas anteriormente
pretenden ser meramente ejemplares, y los expertos en
la técnica reconocerán, o serán capaces de

determinarlo usando no más que experimentaciones de rutina, numerosos equivalentes de los compuestos, los materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran que están dentro del
 5 alcance de la presente invención y están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5-Flúor-4-imino-3-(alquil/alquilo substituido)-1-(arilsulfonil)-3,4-dihidro-pirimidin-2(1H)-ona como
 10 se muestra en los Ejemplos 1 - 2.

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-5-flúor-1-(fenilsulfonil)pirimidin-2(1H)-ona (**1**):



A un matraz seco de 500 mililitros (mL) de fondo
 15 redondo equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición, termómetro, y condensador de reflujo se le añadieron 5-flúorcitocina (20,0 gramos (g), 155 milimoles (mmol)) y CH₃CN (100 ml). A la mezcla resultante se le añadió
 20 BSA (34,7 g, 170 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 70° C y se agitó durante 30 minutos (min). La solución homogénea resultante se enfrió a 5° C con un baño de hielo y tratada gota a gota con

cloruro de bencenosulfonilo. La reacción se agitó a 0° C - 5° C durante 1 hora y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante de color amarillo pálido se vertió en H₂O fría (1,5 litros (L)) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con H₂O, y se secó al vacío durante toda la noche a 40° C para dar 4-amino-5-flúor-1-(fenilsulfonil)pirimidin-2(1H)-ona (29,9 g, 72 %) como un polvo sólido de color blanco:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H);

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -163,46; ESIMS *m/z* 270 ([M+H]⁺).

Los siguientes compuestos 1-3 en la Tabla 1a fueron hechos de acuerdo con la reacción representada en el Esquema 1 y los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Los datos de caracterización para los compuestos 1 - 3 se muestran en la Tabla 1b.

Esquema 1.

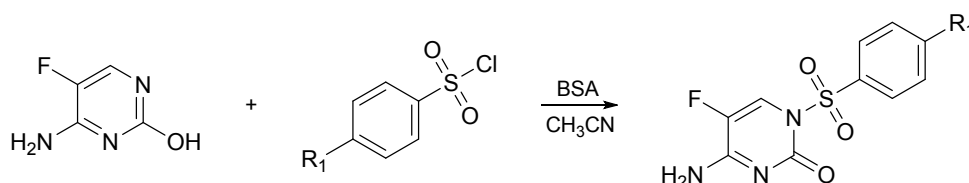


Tabla 1a.

Compuesto número	R ₁	Apariencia	Rendimiento (%)
1	H	Sólido en polvo de color blanco	72
2	CH ₃	Sólido en polvo de color blanco	61
3	OCH ₃	Sólido en polvo de color blanco	57

Tabla 1b.

Compuesto número	Especificación de masa	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR o ¹⁹ F NMR (δ) ^{b, c}
1	ESIMS m/z 270 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 2H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ – 163,46
2	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 – 8,16 (m, 2H), 8,05 – 7,76 (m, 2H), 7,66 – 7,36 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ – 163,62
3	ESIMS m/z 300 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,10 – 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ – 158,58

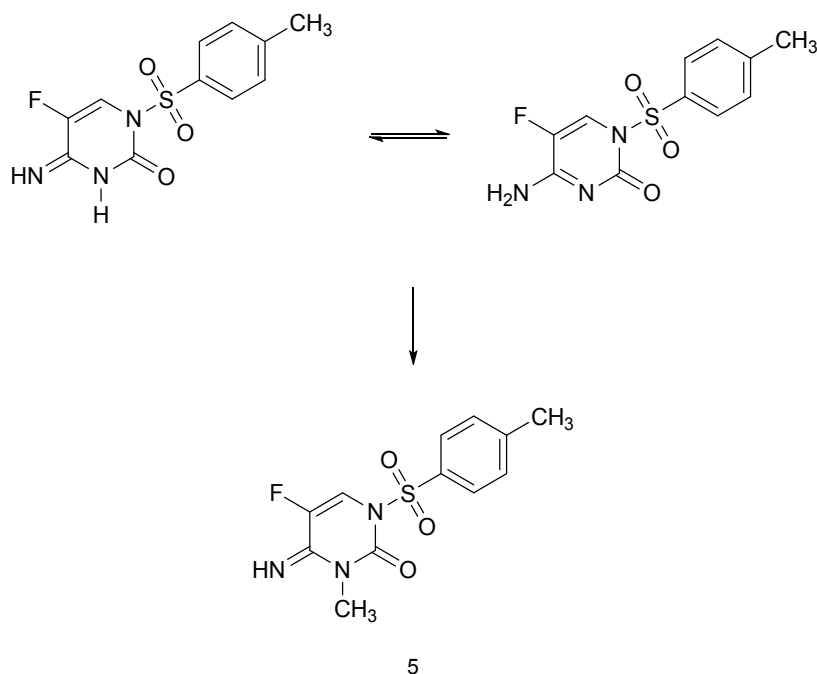
^a Todos los datos ¹H NMR fueron medidos a 400 MHz al

5 menos que se indique de otra forma.

^b Todos los datos ¹³C NMR fueron medidos a 101 MHz al menos que se indique de otra forma.

^c Todos los datos ¹⁹F NMR fueron medidos a 376 MHz al menos que se indique de otra forma .

5 **Ejemplo 2:** Preparación de 5-flúor-4-imino-3-metil-1-tosil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**5**):



A una mezcla de 4-amino-5-flúor-1-tosilpirimidin-2(1*H*)-ona (5,66 g, 20 mmol) y Li₂CO₃ (0,880 g, 12,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió CH₃I (8,52 g, 60,0 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 40° C y se agitó durante 5 Horas. La mezcla de la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con CH₃CN (10 ml), y se trató con Na₂S₂O₃ acuoso al 2,5% (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y los sólidos se recogieron por filtración. La torta del

10

15

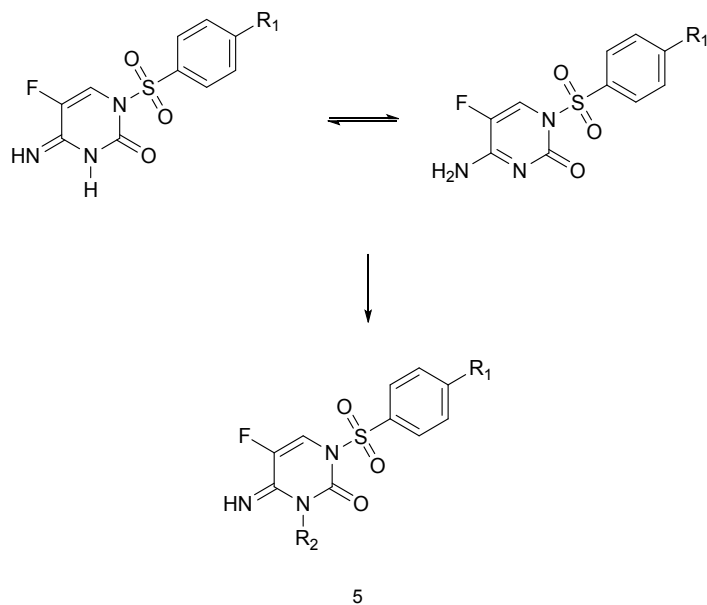
filtro se lavó con CH₃CN acuoso (10% de CH₃CN en H₂O) y se secó al aire durante 2 horas. La torta se disolvió en CH₃CN (15 ml) a 40° C y la solución se trató con H₂O (30 ml). La suspensión resultante se
 5 enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 2,5 horas y se filtró. La torta del filtro se lavó de nuevo con CH₃CN acuoso al 10 por ciento y después se secó al vacío a 50° C para dar el compuesto del título (2,70 g, 45%) como un sólido de color blanco:
 10 pf 156-158 °C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 6,0, 0,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H);

15 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) -157,86 (s); ESIMS *m/z* 298 ([M+H]⁺).

Los siguientes compuestos 4-6 de la Tabla 2a se realizaron de acuerdo con la reacción representada en el Esquema 2 y los procedimientos descritos en el
 20 Ejemplo 2. Los datos de caracterización de los compuestos 4-6 se muestran en la Tabla 2b.

Esquema 2.

**Tabla 2a.**

Compuesto número	R ₁	R ₂	Apariencia	Rendimiento (%)
4	H	CH ₃	Sólido de color blanco	64
5	CH ₃	CH ₃	Sólido de color blanco	45
6	OCH ₃	CH ₃	Sólido de color blanco	62

Tabla 2b.

Compuesto número	Especificación de masa	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR o ¹⁹ F NMR (δ) ^{b, c}
4	ESIMS <i>m/z</i> 284 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,88 – 7,67 (m, 3H), 7,67 – 7,50 (m, 2H), 3,31 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ – 158,05

5	ESIMS m/z 298 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,0, 0,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 3,12 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 157,86 (s)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,10 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,11 - 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ - 158,58

^a Todos los datos ¹H NMR fueron medidos a 400 MHz al menos que se indique de otra forma .

^b Todos los datos ¹³C NMR fueron medidos a 101 MHz al menos que se indique de otra forma .

5 ^c Todos los datos ¹⁹F NMR fueron medidos a 376 MHz al menos que se indique de otra forma.