



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0417052-0

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0417052-0

(22) Data do Depósito : 01/12/2004

(43) Data da Publicação do Pedido : 16/06/2005

(51) Classificação Internacional : C07D 239/56; C07D 239/54

(30) Prioridade Unionista : 03/12/2003 DE 10356474.8

(54) Título : PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE 3-FENIL(TIO)URACILAS E 3-FENILDITIOURACILAS.

(73) Titular : Basf SE. Endereço: 67056 Ludwigshafen, Alemanha (DE).

(72) Inventor : Gerhard Hamprecht, Químico(a). Endereço: Rote-Turn-Strasse 28, 6940 Weinheim, Alemanha. Cidadania: Alemã.; MICHAEL PUHL, Químico(a). Endereço: Bürstädter Strasse 95, 68623 Lammpertheim, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Bernd Wolf, Químico(a). Endereço: Hallbergstr 4, D-67136 Fussgönheim, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Michael Keil, Químico(a). Endereço: Fontanestrasse 4, D-67251 Freinsheim, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Robert Reinhard, Químico(a). Endereço: Wieland-Str. 30, 67065 Ludwigshafen, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Werner Seitz, Químico(a). Endereço: Bismarckstrasse 22b, 68723 Plankstadt, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Guido Mayer, Químico(a). Endereço: Paul-Münch-Weg 7, 67161 Gönheim, Alemanha. Cidadania: Alemã.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 01/12/2004, observadas as condições legais.

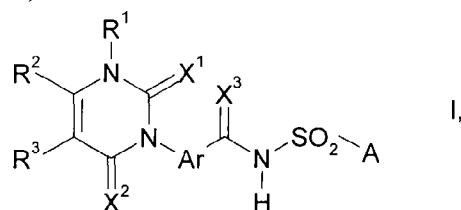
Expedida em : 25 de Fevereiro de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



“PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE 3-FENIL(TIO)URACILAS E 3-FENILDITIOURACILAS”

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de 3-fenil(tio)uracilas e 3-fenilditiouracilas da fórmula I



5 onde as variáveis são cada uma definida como se segue:

R^1 é hidrogênio, ciano, amino, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_3 -cianoalquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_1 - C_6 -haloalcóxi, C_3 - C_7 -cicloalquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila, C_3 - C_6 -haloalquinila ou fenil- C_1 - C_4 -alquila;

10 R^2 e R^3 são cada um independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_3 - C_7 -cicloalquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila ou C_3 - C_6 -haloalquinila;

X^1 , X^2 e X^3 são cada um independentemente oxigênio ou enxofre;

15 Ar é fenila, que pode ser mono- ou polissubstituída pelos seguintes grupos: hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila; e

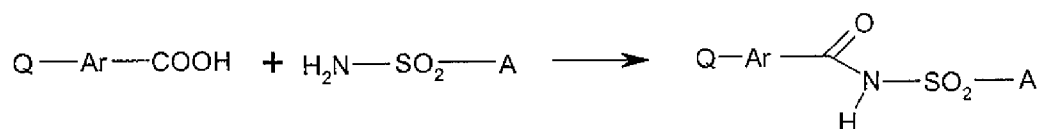
A é um radical derivado de uma amina primária ou secundária ou NH_2 .

20 As 3-feniluracilas da fórmula I e as tio- e ditiouracilas correspondentes são conhecidas em princípio da WO 01/83459. Elas são preparadas de acordo com o ensinamento dado na WO 01/83459 pelos seguintes processos de A a C. Nos esquemas que seguem de A a C, as variáveis Ar e A são cada uma como definidas acima, Hal é halogênio e Q é

25 um radical de uracila, tiouracila ou ditiouracila opcionalmente substituído:

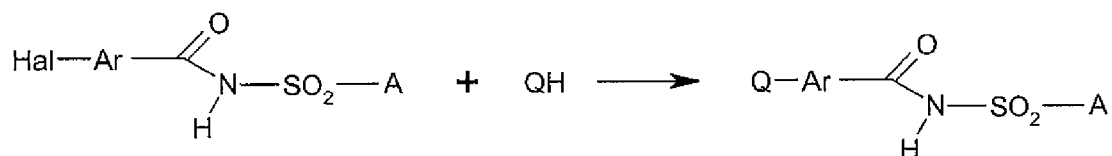
(A) condensação de um ácido benzóico substituído com uma.

diamida sulfúrica substituída na presença de N,N-carbonildiimidazol (CDI) ou conversão do ácido carboxílico em seu cloreto ácido e subsequente reação do cloreto ácido com a diamida sulfúrica de acordo com o seguinte esquema A:



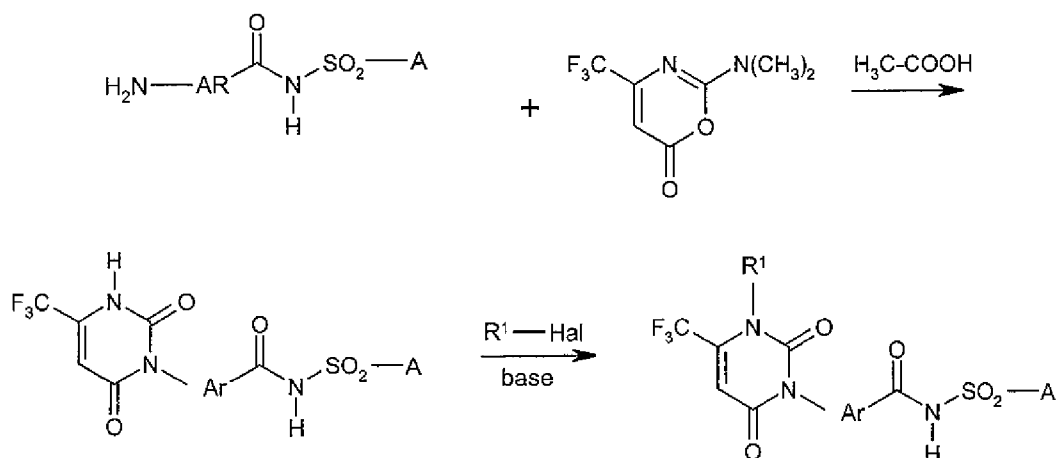
5 Uma desvantagem deste procedimento é que o ácido benzóico usado é apenas obtenível do éster precursor mediante a clivagem usando tribrometo de boro com a formação do sal correspondente. Além disso, o rendimento da condensação com diamidas sulfônicas é apenas entre 16 e 45%. O desvio através de um cloreto ácido preparado antecipadamente
10 também leva a apenas 26% de rendimento para a diamida benzoilsulfúrica, que adicionalmente deve ser liberada de suas impurezas por cromatografia.

(B) Substituição de um átomo de halogênio por um radical de uracila, tiouracila ou ditiouracila pelo seguinte esquema B:



O processo B possui a desvantagem de que o haloaromático
15 usado primeiro tem de ser preparado em uma maneira complicada por uma reação Sandmeyer. Além disso, a seletividade da reação com respeito ao radical de halogênio é insatisfatória quando outros substituintes de halogênio estão presentes no Ar.

(C) Reação de um composto de anilina com uma oxazinona e
20 subsequente alquilação da 3-feniluracila resultante na presença de uma base de acordo com o seguinte esquema C:



Neste esquema, a variável R^1 é como definida acima.

É desvantajoso que a oxazinona usada primeiro deva ser preparada em uma maneira cara e inconveniente mediante a reação de um éster aminocrotônico com um cloreto de dialquilcarbamoila e subseqüentemente a ciclização com oxicloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo ou cloreto de oxalila. Este processo é também não de modo suficiente economicamente viável como uma consequência dos materiais de partida usados e os estágios de reação.

É sabido que as 3-feniluracilas podem ser preparadas pela reação de isocianatos de fenila com ésteres aminoalquenocarboxílicos; ver, por exemplo, a EP 0 831 091. No entanto, os isocianatos de fenila usados na EP 0 831 091 não possuem um grupo de acilsulfonamida.

Além do mais, é sabido que os grupos de iso(tio)cianato podem entrar em uma turba de reações diferentes com grupos de sulfonamida. Por exemplo, os grupos de iso(tio)cianato podem reagir com os grupos de sulfonamida que transportam um átomo de hidrogênio sobre o átomo de nitrogênio para formar sulfoniluréias. Por exemplo, J. Cervello e T. Sastre em *Synthesis* 1990, 221-222, descrevem a reação de tolilsulfonamidas com isocianatos de arila para formar a N-tosiluréia correspondente.

A US 4.309.209 divulga que os isocianatos e fenila reagem com clorometano(N-metila)sulfonamida ($= \text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$) para formar um 1,2,4-tiadiazolidina-1,1,3-triona.

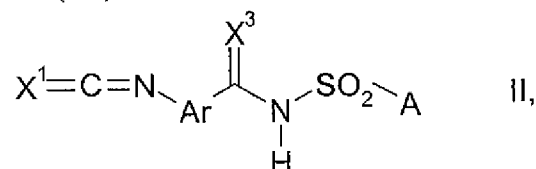
P. Schwenkkraus e H.-H. Otto em Arch. Pharm. (Weinheim) 326, 437 - 441 (1993) descrevem a reação de 3-haloalquil- β -sultamas, isto é, sulfonamidas cíclicas, com isocianato de fenila para formar compostos de carbamoíla.

5 A DE 3433391 apresenta a reação da sacarina de sulfonamida cíclica com isocianatos de acila para dar derivados de sacarina N-aciladas.

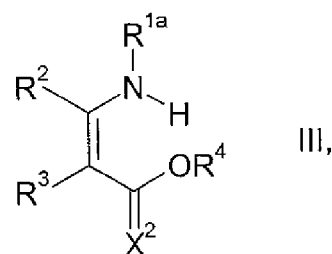
B. A. Arbuzov, N. N. Zobova e N. R. Fedotava em JZV Akad Nauk SSSR, Ser Khim 1990, 2874 (engl. translation: Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Sciences, vol. 39, (1990) p.
10 2610) descrevem a N- e O-acilação da sacarina mediante a reação com um isocianato de trifluoroacetila.

É um objetivo da presente invenção fornecer um processo simples e economicamente viável para a preparação de 3-fenil(tio)uracilas e -
15 ditiouracilas que permita rendimentos elevados e pureza elevada do produto de valor a ser obtido.

Temos observado que este objetivo é alcançado por um processo em que um iso(tio)cianato de fenila da formula II



onde as variáveis X^1 , X^3 , Ar e A são cada uma como definido acima é reagido com uma enamina da fórmula III



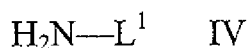
20 onde

R^{1a} é como definido acima para R^1 com a exceção de amino;

R^2 , R^3 e X^2 são cada um como definido acima; e

R^4 é C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_1 - C_3 -alcóxi- C_1 - C_3 -alquila, C_1 - C_3 -alquiltio- C_1 - C_3 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila, C_3 - C_6 -haloalquinila, C_3 - C_7 -cicloalquila, C_1 - C_6 -cianoalquila ou benzila que é em si não substituído ou substituído no anel de fenila por metila, metóxi, metiltio, halogênio, nitro ou ciano, preferivelmente C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila, C_3 - C_6 -haloalquinila ou C_1 - C_3 -alcóxi- C_1 - C_3 -alquila;

e, se apropriado, em uma outra etapa, a reação da 3-fenil(tio)uracila ou 3-fenilditiouracila resultante da fórmula I onde $R^1 = R^{1a}$, onde R^1 é hidrogênio, é reagido com um agente de aminação da fórmula IV



onde L^1 é um grupo de partida nucleofílico

para dar 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I onde $R^1 = \text{amino}$.

A presente invenção conseqüentemente diz respeito a um processo para a preparação de 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I onde $R^1 = R^{1a}$, que compreende a reação de um iso(tio)cianato de fenil da fórmula II com uma enamina da fórmula III.

A presente invenção ainda fornece um processo para a preparação das 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas acima definidas da fórmula I onde R^1 não é hidrogênio, em que os compostos I onde $R^1 = \text{hidrogênio}$ obtido pelo processo de acordo com a invenção são reagidos com um agente de aminação ou agente de alquilação.

O processo de acordo com a invenção fornece 3-fenil(tio)uracilas e -ditiouracilas da fórmula I com rendimentos elevados e purezas elevadas. Isto é surpreendente em vista do fato de que o substrato usado possui tanto um grupo de iso(tio)cianato quanto um grupo de sulfonamida que podem reagir entre si e assim teria sido esperado resultar em uma multidão de reações colaterais, incluindo a formação de oligômero e

polímero.

As porções moleculares orgânicas especificadas na definição dos substituintes ou como radicais nos anéis de fenila, naftila ou heterocíclico constituem, como a definição halogênio, termos coletivos para listas individuais dos membros do grupo individual, a expressão C_n-C_m que especifica o número possível de átomos de carbono na porção molecular. Todas as cadeias de carbono, isto é, todas as porções de alquila, alquenila e alquinila, podem ser de cadeia reta ou ramificada. A não ser que mencionado de outra maneira, os substituintes halogenados preferivelmente possuem de um a seis átomos de halogênio idênticos ou diferentes. A definição halogênio em cada caso representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Exemplos de definições incluem:

- C_1-C_4 -alquila: por exemplo metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila ou 1,1-dimetiletila;
- C_1-C_{10} -alquila: um radical de hidrocarboneto alifático saturado tendo de 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo, C_1-C_4 -alquila, como especificado acima, e também, por exemplo, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-3-metilpropila, n-heptila, n-nonila, n-decila, 1-metil-hexila, 1-etil-hexila, 1-metil-heptila, 1-metiloctila, 1-metilnonila;
- C_2-C_{10} -alquenila: um radical de hidrocarboneto olefínico mono-insaturado tendo de 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono, por exemplo etenila, prop-2-en-1-ila (= alila), prop-1-en-1-ila, but-1-en-4-ila, but-2-en-1-ila, but-3-en-1-ila, 1-metilprop-2-en-1-ila, 2-metilprop-2-en-1-ila, 1-penten-3-ila, 1-penten-4-ila, 2-penten-4-ila, 1-

metilbut-2-en-1-ila, 2-metilbut-2-en-1-ila, 3-metilbut-2-en-1-ila, 1-metilbut-3-en-1-ila, 2-metilbut-3-en-1-ila, 3-metilbut-3-en-1-ila, 1,1-dimetilprop-2-en-1-ila, 1,2-dimetilprop-2-en-1-ila, 1-etilprop-2-en-1-ila, 1-etilprop-1-en-2-ila, n-hex-1-en-1-ila, n-hex-2-en-1-ila, hex-3-en-1-ila, hex-4-en-1-ila, hex-5-en-1-ila, 1-metilpent-1-en-1-ila, 2-metilpent-1-en-1-ila, 3-metilpent-1-en-1-ila, 4-metilpent-1-en-1-ila, 1-metilpent-2-en-1-ila, 2-metilpent-2-en-1-ila, 3-metilpent-2-en-1-ila, 4-metilpent-2-en-1-ila, 1-metilpent-3-en-1-ila, 2-metilpent-3-en-1-ila, 3-metilpent-3-en-1-ila, 4-metilpent-3-en-1-ila, 1-metilpent-4-en-1-ila, 2-metilpent-4-en-1-ila, 3-metilpent-4-en-1-ila, 4-metilpent-4-en-1-ila, 1,1-dimetilbut-2-en-1-ila, 1,1-dimetilbut-3-en-1-ila, 1,2-dimetilbut-2-en-1-ila, 1,2-dimetilbut-3-en-1-ila, 1,3-dimetilbut-2-en-1-ila, 1,3-dimetilbut-3-en-1-ila, 2,2-dimetilbut-3-en-1-ila, 2,3-dimetilbut-2-en-1-ila, 2,3-dimetilbut-3-en-1-ila, 3,3-dimetilbut-2-en-1-ila, 1-etilbut-2-en-1-ila, 1-etilbut-3-en-1-ila, 2-etilbut-2-en-1-ila, 2-etilbut-3-en-1-ila, 1,1,2-trimetilprop-2-en-1-ila, 1-etil-1-metilprop-2-en-1-ila, 1-etil-2-metilprop-2-en-1-ila, hept-2-en-1-ila, oct-2-en-1-ila, non-2-en-1-ila, dec-2-en-1-ila;

- C_2 - C_{10} -alquinila: um radical de hidrocarboneto tendo de 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono, e uma ligação tripla, por exemplo, etinila, prop-2-in-1-ila (= propargila), prop-1-in-1-ila, but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-1-in-4-ila, but-2-in-1-ila, pent-1-in-1-ila, pent-1-in-3-ila, pent-1-in-4-ila, pent-1-in-5-ila, pent-2-in-1-ila, pent-2-in-4-ila, pent-2-in-5-ila, 3-metilbut-1-in-3-ila, 3-metilbut-1-in-4-ila, hex-1-in-3-ila, hex-1-in-4-ila, hex-1-in-5-ila, hex-1-in-6-ila, hex-2-in-1-ila, hex-2-in-4-ila, hex-2-in-5-ila, hex-2-in-6-ila, hex-3-in-1-ila, hex-3-in-2-ila, 3-metilpent-1-in-3-ila, 3-metilpent-1-in-4-ila, 3-metilpent-1-in-5-ila, 4-metilpent-2-in-4-ila, 4-metilpent-2-in-5-ila, hept-2-in-1-ila, oct-2-in-1-ila, non-2-in-1-ila, dec-2-in-1-ila;

- C_1 - C_4 -haloalquila: um radical de C_1 - C_4 -alquila, como especificado acima, que é parcial ou completamente substituído por flúor,

cloro, bromo e/ou iodo, isto é, por exemplo, clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorofluorometila, diclorofluorometila, clorodifluorometila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, 2-bromoetila, 2-iodoetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, pentafluoroetila, 2-fluoropropila, 3-fluoropropila, 2,2-difluoropropila, 2,3-difluoropropila, 2-cloropropila, 3-cloropropila, 2,3-dicloropropila, 2-bromopropila, 3-bromopropila, 3,3,3-trifluoropropila, 3,3,3-tricloropropila, 2,2,3,3,3-pentafluoropropila, heptafluoropropila, 1-(fluorometila)-2-fluoroetila, 1-(clorometila)-2-cloroetila, 1-(bromometila)-2-bromoetila, 4-fluorobutila, 4-clorobutila, 4-bromobutila ou nonafluorobutila;

- C₁-C₁₀-haloalquila: C₁-C₁₀-alquila como especificado acima onde de 1 a 6 átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio, preferivelmente por flúor e/ou cloro, por exemplo C₁-C₄-haloalquila como especificado acima, e também 5-fluoropentila, 5-cloropentila, 5-bromopentila, 5-iodopentila, undecafluoropentila, 6-fluoroexila, 6-cloro-hexila, 6-bromo-hexila ou 6-iodo-hexila;

- C₂-C₁₀-haloalquenila: C₂-C₁₀-alquenila como especificado acima onde de 1 a 6 átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio, preferivelmente por flúor e/ou cloro, por exemplo, 2-cloroalila, 3-cloroalila, 2,3-dicloroalila, 3,3-dicloroalila, 2,3,3-tricloroalila, 2,3-diclorobut-2-en-1-ila, 2-bromoalila, 3-bromoalila, 2,3-dibromoalila, 3,3-dibromoalila, 2,3,3-tribromoalila ou 2,3-dibromobut-2-en-1-ila;

- C₂-C₁₀-haloalquinila: C₂-C₁₀-alquinil como especificado acima onde de 1 a 6 átomos de hidrogênio são substituído por átomos de halogênio, preferivelmente por flúor e/ou cloro, por exemplo, 1,1-difluoroprop-2-in-1-ila, 1,1-difluorobut-2-in-1-ila, 4-fluorobut-2-in-1-ila, 4-clorobut-2-in-1-ila, 5-fluoropent-3-in-1-ila ou 6-fluorohex-4-in-1-ila;

- C₁-C₁₀-cianoalquila: C₁-C₁₀-alquila substituída por um

grupo de CN, por exemplo cianometila, 1-cianoetila, 2-cianoetila, 1-cianopropila, 2-cianopropila, 3-cianopropila, 1-cianoprop-2-ila, 2-cianoprop-2-ila, 1-cianobutila, 2-cianobutila, 3-cianobutila, 4-cianobutila, 1-cianobut-2-ila, 2-cianobut-2-ila, 1-cianobut-3-ila, 2-cianobut-3-ila, 1-ciano-2-metilprop-3-ila, 2-ciano-2-metilprop-3-ila, 3-ciano-2-metilprop-3-ila, 3-ciano-2,2-dimetilpropila, 6-cianoex-1-ila, 7-cianoept-1-ila, 8-cianooct-1-ila, 9-cianonon-1-ila, 10-cianodec-1-ila;

- C₃-C₁₀-cicloalquila: um radical cicloalifático tendo de 3 a 10 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclooctila, ciclonoil ou ciclodecila;

- C₃-C₁₀-cicloalquenila: um radical cicloalifático tendo de 3 a 10 átomos de carbono e uma ligação dupla, por exemplo ciclopropen-1-ila, ciclobuten-1-ila, ciclopenten-1-ila, ciclo-hexen-1-ila, ciclo-hepten-1-ila, cicloocten-1-ila, ciclonoen-1-ila, ciclodecen-1-ila, ciclopent-2-en-1-ila, ciclohex-2-en-1-ila, ciclo-hept-2-en-1-ila, ciclooct-2-en-1-ila, ciclono-2-en-1-ila, ciclodec-2-en-1-ila, ciclo-hex-3-en-1-ila, ciclo-hept-3-en-1-ila, ciclooct-3-en-1-ila, ciclooct-4-en-1-ila, ciclono-3-en-1-ila, ciclono-4-en-1-ila, ciclodec-4-en-1-il ou ciclodec-3-en-1-ila;

- C₁-C₄-alquilcarbonila: um radical de alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono e ligado através de um grupo de carbonila, por exemplo acetila, propionila, butirila ou isobutirila;

- (C₁-C₄-alquilamino)carbonila: por exemplo metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, propilaminocarbonila, 1-metiletilaminocarbonila, butilaminocarbonila, metilpropilaminocarbonila, 2-metilpropilaminocarbonila ou 1,1-dimetiletilaminocarbonila;

- di(C₁-C₄-alquil)aminocarbonila: por exemplo N,N-dimetilaminocarbonila, N,N-diethylaminocarbonila, N,N-di(1-metiletila)aminocarbonila, N,N-dipropilaminocarbonila, N,N-dibutilaminocarbonila, N,N-di(1-metilpropila)aminocarbonila, N,N-di(2-

metilpropila)aminocarbonila, N,N-di(1,1-dimetiletila)aminocarbonila, N-etil-N-metilaminocarbonila, N-metil-N-propilaminocarbonila, N-metil-N-(1-metiletila)aminocarbonila, N-butil-N-metilaminocarbonila, N-metil-N-(1-metilpropila)aminocarbonila, N-metil-N-(2-metilpropila)aminocarbonila, N-(1,1-dimetiletila)-N-metilaminocarbonila, N-etil-N-propilaminocarbonila, N-etil-N-(1-metiletila)aminocarbonila, N-butil-N-etilaminocarbonila, N-etil-N-(1-metilpropila)aminocarbonila, N-etil-N-(2-metilpropila)aminocarbonila, N-etil-N-(1,1-dimetiletila)aminocarbonila, N-(1-metiletila)-N-propilaminocarbonila, N-butil-N-propilaminocarbonila, N-(1-metilpropila)-N-propilaminocarbonila, N-(2-metilpropila)-N-propilaminocarbonila, N-(1,1-dimetiletila)-N-propilaminocarbonila, N-butil-N-(1-metiletila)aminocarbonila, N-(1-metiletila)-N-(1-metilpropila)aminocarbonila, N-(1-metiletila)-N-(2-metilpropila)aminocarbonila, N-(1,1-dimetiletila)-N-(1-metiletila)aminocarbonila, N-butil-N-(1-metilpropila)aminocarbonila, N-butil-N-(2-metilpropila)aminocarbonila, N-butil-N-(1,1-dimetiletila)aminocarbonila, N-(1-metilpropila)-N-(2-metilpropila)aminocarbonila, N-(1,1-dimetiletila)-N-(1-metilpropila)aminocarbonila ou N-(1,1-dimetiletila)-N-(2-metilpropila)aminocarbonila;- C₁-C₄-alcóxi: um radical de alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono e ligado através de um átomo de oxigênio, por exemplo metóxi, etóxi, propóxi, 1-metiletóxi, butóxi, 1-metilpropóxi, 2-metilpropóxi ou 1,1-dimetiletóxi;-C₁-C₄-alcoxicarbonila: um radical de alcóxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono e ligado através de um grupo de carbonila, por exemplo metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, 1-metiletoxicarbonila, butoxicarbonila, 1-metilpropoxicarbonila, 2-metilpropoxicarbonila ou 1,1-dimetiletoxicarbonila;-C₁-C₄-alquiltio (C₁-C₄-alquilsulfanila: C₁-C₄-alquil-S-): um radical de alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono e ligado através de um átomo de enxofre, por exemplo metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio ou 1,1-dimetiletiltio;

- C₁-C₄-alquilsulfinil (C₁-C₄-alquil-S(=O)-): por exemplo metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, 1-metiletilsulfinila, butilsulfinila, 1-metilpropilsulfinila, 2-metilpropilsulfinila ou 1,1-dimetiletilsulfinila;
- C₁-C₄-alquilsulfonil (C₁-C₄-alquil-S(=O)₂-): por exemplo
 5 metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, 1-metiletilsulfonila, butilsulfonila, 1-metilpropilsulfonila, 2-metilpropilsulfonila ou 1,1-dimetiletilsulfonila;
- fenil-C₁-C₄-alquila: por exemplo, benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, 1-fenilprop-1-ila, 2-fenilprop-1-ila, 3-fenilprop-1-ila, 1-fenilbut-1-
 10 ila, 2-fenilbut-1-ila, 3-fenilbut-1-ila, 4-fenilbut-1-ila, 1-fenilbut-2-ila, 2-fenilbut-2-ila, 3-fenilbut-2-ila, 4-fenilbut-2-ila, 1-(fenilmet)et-1-ila, 1-(fenilmetila)-1-(metila)et-1-ila ou -(fenilmetila)-1-(metila)prop-1-ila; preferivelmente benzila;
- heterociclila de 3 a 8 membros: um radical heterocíclico
 15 que possui 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 membros do anel onde 1, 2 ou 3 dos membros do anel são heteroátomos que são selecionados de oxigênio, enxofre, nitrogênio e um grupo de NR⁷ (onde R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-alquenila ou C₃-C₆-alquinila). Além disso, o heterociclo pode se apropriado ter um ou dois grupos de carbonila ou grupos de tiocarbonila como membros do anel. O
 20 heterociclo pode ser aromático (heteroarila) ou parcial ou completamente saturado.

Exemplos de heterociclos saturados são:

- oxiran-1-ila, aziridin-1-ila, oxetan-2-ila, oxetan-3-ila, tietan-2-ila, tietan-3-ila, azetidin-1-ila, azetidin-2-ila, azetidin-3-ila, tetraidrofuran-2-
 25 ila, tetraidrofuran-3-ila, tetraidrotiofen-2-ila, tetraidrotiofen-3-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-ila, pirrolidin-3-ila, 1,3-dioxolan-2-ila, 1,3-dioxolan-4-ila, 1,3-oxatiolan-2-ila, 1,3-oxatiolan-4-ila, 1,3-oxatiolan-5-ila, 1,3-oxazolidin-2-ila, 1,3-oxazolidin-3-ila, 1,3-oxazolidin-4-ila, 1,3-oxazolidin-5-ila, 1,2-oxazolidin-2-ila, 1,2-oxazolidin-3-ila, 1,2-oxazolidin-4-ila, 1,2-oxazolidin-5-

ila, 1,3-ditiolan-2-ila, 1,3-ditiolan-4-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-ila, pirrolidin-5-ila, tetraidropirazol-1-ila, tetraidropirazol-3-ila, tetraidropirazol-4-ila, tetraidropiran-2-ila, tetraidropiran-3-ila, tetraidropiran-4-ila, tetraidrotiopiran-2-ila, tetraidrotiopiran-3-ila, tetraidropiran-4-ila, piperidin-1-ila, piperidin-2-ila, piperidin-3-ila, piperidin-4-ila, 1,3-dioxan-2-ila, 1,3-dioxan-4-ila, 1,3-dioxan-5-ila, 1,4-dioxan-2-ila, 1,3-oxatian-2-ila, 1,3-oxatian-4-ila, 1,3-oxatian-5-ila, 1,3-oxatian-6-ila, 1,4-oxatian-2-ila, 1,4-oxatian-3-ila, morfolin-2-ila, morfolin-3-ila, morfolin-4-ila, hexaidropiridazin-1-ila, hexaidropiridazin-3-ila, hexaidropiridazin-4-ila, hexaidropirimidin-1-ila, hexaidropirimidin-2-ila, hexaidropirimidin-4-ila, hexaidropirimidin-5-ila, piperazin-1-ila, piperazin-2-ila, piperazin-3-ila, hexaidro-1,3,5-triazin-1-ila, hexaidro-1,3,5-triazin-2-ila, oxepan-2-ila, oxepan-3-ila, oxepan-4-ila, tiepan-2-ila, tiepan-3-ila, tiepan-4-ila, 1,3-dioxepan-2-ila, 1,3-dioxepan-4-ila, 1,3-dioxepan-5-ila, 1,3-dioxepan-6-ila, 1,3-ditiepan-2-ila, 1,3-ditiepan-4-ila, 1,3-ditiepan-5-ila, 1,3-ditiepan-2-ila, 1,4-dioxepan-2-ila, 1,4-dioxepan-7-ila, hexaidroazepin-1-ila, hexaidroazepin-2-ila, hexaidroazepin-3-ila, hexaidroazepin-4-ila, hexaidro-1,3-diazepin-1-ila, hexaidro-1,3-diazepin-2-ila, hexaidro-1,3-diazepin-4-ila, hexaidro-1,4-diazepin-1-ila e hexaidro-1,4-diazepin-2-ila;

Exemplos de heterociclos insaturados são:

diidrofuran-2-ila, 1,2-oxazolin-3-ila, 1,2-oxazolin-5-ila, 1,3-oxazolin-2-ila;

Exemplos de heterociclilo aromático são os radicais aromáticos heterocíclicos de 5 e 6 membros, radicais heterocíclicos, por exemplo, furila tal como 2-furila e 3-furila, tienila tal como 2-tienila e 3-tienila, pirrolila tal como 2-pirrolila e 3-pirrolila, isoxazolila tal como 3-isoxazolila, 4-isoxazolila e 5-isoxazolila, isotiazolila tal como 3-isotiazolila, 4-isotiazolila e 5-isotiazolila, pirazolila tal como 3-pirazolila, 4-pirazolila e 5-pirazolila, oxazolila tal como 2-oxazolila, 4-oxazolila e 5-oxazolila, tiazolila

tal como 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila, imidazolila tal como 2-imidazolila e 4-imidazolila, oxadiazolila tal como 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-il e 1,3,4-oxadiazol-2-ila, tiadiazolila tal como 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila e 1,3,4-tiadiazol-2-ila, triazolila tal como 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-3-ila e 1,2,4-triazol-4-ila, piridinila tal como 2-piridinila, 3-piridinila e 4-piridinila, piridazinila tal como 3-piridazinila e 4-piridazinila, pirimidinila tal como 2-pirimidinila, 4-pirimidinila e 5-pirimidinila, e além disso 2-pirazinila, 1,3,5-triazin-2-ila e 1,2,4-triazin-3-ila, em particular piridila, furanila e tienila.

Em uma forma de realização particularmente preferida do processo de acordo com a invenção, as variáveis R^1 , R^2 e R^3 são cada uma definida como se segue, em cada caso isoladamente ou em combinação:

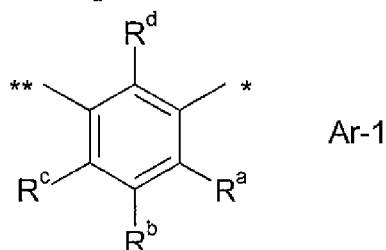
R^1 é hidrogênio, amino ou C_1 - C_4 -alquila, em particular hidrogênio, amino, metila ou etila;

R^2 é hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila, em particular hidrogênio, metila, difluorometila, difluoroclorometila ou trifluorometila;

R^3 é hidrogênio.

Em uma forma de realização mais preferida do processo de acordo com a invenção, X^1 , X^2 e X^3 são cada um oxigênio.

O grupo de Ar é preferivelmente um grupo da fórmula Ar-1



onde

R^a , R^b , R^c e R^d são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -haloalquila ou ciano;

* indica a ligação de Ar ao grupo $C(X^3)$; e

** indica a ligação de Ar ao átomo de nitrogênio do radical de (tio)uracila, ditiouracila ou do grupo iso(tio)cianato.

Em uma forma de realização inventiva particularmente preferida, as variáveis R^a , R^b , R^c e R^d são cada uma definida como se segue,

5 em cada caso isoladamente ou em combinação:

R^a é halogênio, ciano ou C_1 - C_4 -haloalquila,

em particular flúor, cloro, ciano ou trifluorometila;

R^b , R^d são cada um hidrogênio;

R^c é hidrogênio ou halogênio,

10 em particular flúor, cloro ou hidrogênio.

O radical A que é derivado de uma amina primária ou secundária é geralmente um grupo da fórmula $-N^5R^6$, onde as variáveis R^5 e R^6 são cada um independentemente definida como se segue:

15 R^5 e R^6 são cada um hidrogênio, C_1 - C_{10} -alquila, C_2 - C_{10} -alquenila ou C_2 - C_{10} -alquinila, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído por um dos seguintes radicais:

20 C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, CN, NO_2 , formila, C_1 - C_4 -alquilcarbonila, C_1 - C_4 -alcoxycarbonila, C_1 - C_4 -alquilaminocarbonila, C_1 - C_4 -dialquilaminocarbonila, C_1 - C_4 -alquilsulfinila, C_1 - C_4 -alquilsulfonila, C_3 - C_{10} -cicloalquila, heterociclila de 3 a 8 membros tendo de um a três heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR^7

onde R^7 é hidrogênio, C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_6 -alquenila ou C_3 - C_6 -alquinila,

25 fenila que pode em si ter 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados de halogênio, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -fluoroalquila, C_1 - C_4 -alquiloxy-carbonila, trifluorometilsulfonila, C_1 - C_3 -alquilamino, C_1 - C_3 -dialquilamino, formila, nitro ou ciano;

C_1 - C_{10} -haloalquila, C_2 - C_{10} -haloalquenila, C_2 - C_{10} -haloalquinila, C_3 - C_8 -cicloalquila, C_3 - C_{10} -cicloalquenila, heterociclila de 3 a 8 membros

tendo de um a três heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR^7

onde R^7 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquenila ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquinila, fenil ou naftila,

5 onde $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cicloalquenila, heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou naftila, cada um dos quais podem a si mesmos terem 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados de

halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -fluoroalquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilóxicarbonila, trifluorometilsulfonila, formila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilamino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -dialquilamino, fenóxi, nitro ou ciano; ou

10 R^5 e R^6 juntos formam um heterociclo de nitrogênio de 5 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado que pode ter, como membros do anel, um ou dois grupos de carbonila, grupos de tiocarbonila e/ou um ou dois de outros heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR^7

15 onde R^7 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquenila ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquinila,

e que pode ser substituído por $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi e/ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -haloalquila.

Os substituintes preferíveis R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila que é opcionalmente substituída
20 por um substituinte selecionado de halogênio, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxicarbonila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquiltio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquila, fenila,

que é em si opcionalmente substituído por halogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi, furila, tienila ou 1,3-dioxolanila.

25 Outros substituintes preferidos R^5 e R^6 são $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquila ou fenila

que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados de halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -fluoroalquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxicarbonila, nitro ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ -dialquilamino, naftila ou piridila.

Em um outra forma de realização preferida, R^5 e R^6 juntos

formam um heterociclo de nitrogênio saturado ou insaturado de cinco, seis ou sete membros que pode compreender um outro heteroátomo selecionado de N, O e um grupo de NR^7

onde R^7 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquenila ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ -

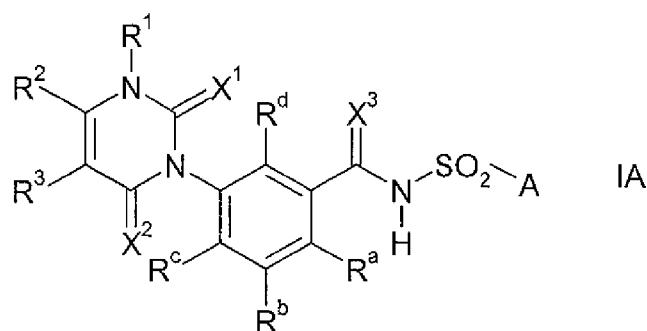
5 alquinila,

como um membro do anel, e/ou

pode ser substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila e $\text{C}_1\text{-C}_4$ -haloalquila.

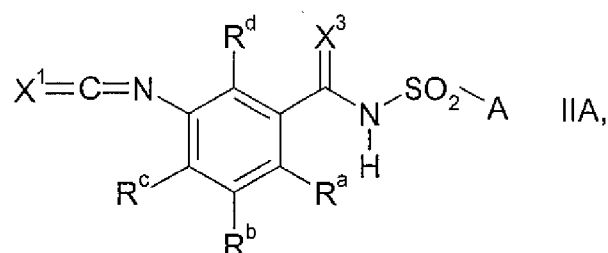
Em um forma de realização particularmente preferível do
10 processo de acordo com a invenção, um dos radicais R^5 ou R^6 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquenila ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinila e o outro radical R^5 ou R^6 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -ciclo-hexila ou fenila.

Conseqüentemente, a presente invenção diz respeito em particular a um processo para a preparação 3-fenil(tio)uracilas ou 3-
15 fenilditiouracilas da fórmula geral I onde Ar é Ar-1. Estes compostos são referidos mais abaixo como IA.



As variáveis R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X^1 , X^2 , X^3 e A são cada um como definido acima.

O processo compreende a conversão de um iso(tio)cianato de
20 fenila da fórmula IIA



onde

X^1 , X^3 são cada um independentemente oxigênio ou enxofre;
 R^a , R^b , R^c e R^d são cada um independentemente
 hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -

5 haloalquila; e

A é como definido acima; e
 é em particular um grupo de NR^5R^6
 onde R^5 e R^6 cada um possui as definições acima,
 em particular as definições especificadas como preferidas ou
 10 mais preferidas.

Em particular a presente invenção diz respeito a um processo
 para a preparação de 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas IA

onde A é NR^5R^6 ; e

as variáveis R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X^1 , X^2 e X^3 são cada um
 15 independentemente, mas preferivelmente em combinação de um com o outro,
 definida como se segue:

R^1 é hidrogênio, amino ou C_1 - C_4 -alquila,
 em particular hidrogênio, amino, metila ou etila;

R^2 é hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila,

20 em particular hidrogênio, metila, difluorometila,
 difluoroclorometila ou trifluorometila;

R^3 é hidrogênio;

R^a é halogênio, ciano ou C_1 - C_4 -haloalquila,
 em particular flúor, cloro, ciano ou trifluorometila;

25 R^b , R^d são cada um hidrogênio;

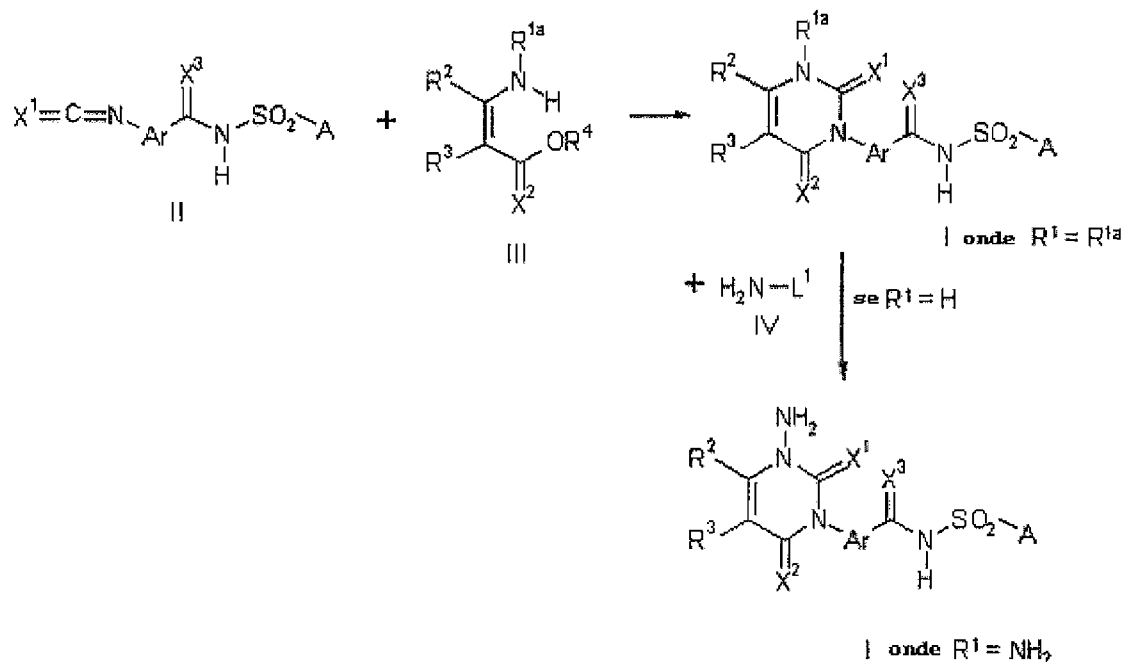
R^c é hidrogênio ou halogênio,
 em particular flúor, cloro ou hidrogênio;

X^1 , X^2 e X^3 são cada um oxigênio.

O processo de acordo com a invenção compreende a reação de

um iso(tio)cianato de fenila da fórmula II com uma enamina da fórmula III para dar 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I onde $R^1 = R^{1a}$; e, se apropriado, em uma outra etapa, a reação da 3-fenil(tio)uracila ou 3-fenilditiouracila resultante da fórmula I onde $R^1 = R^{1a}$, quando R^1 for

5 hidrogênio, com um agente de aminação da fórmula IV para dar 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I onde $R^1 = \text{amino}$:



Em geral, a enamina III é reagida com o fenil iso(tio)cianato II na presença de uma base.

As bases úteis são todas bases orgânica e inorgânica costumeiras. As bases inorgânicas adequadas compreendem, por exemplo,

10 carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de cálcio, hidretos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio ou hidreto de cálcio.

As bases orgânicas adequadas compreendem alcóxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como metóxido de lítio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, metóxido de cálcio, etóxido de lítio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, etóxido de cálcio, n-propóxido ou isopropóxido

15

de sódio, n-propóxido ou isopropóxido de potássio, n-butóxido, isobutóxido, sec-butóxido ou terc-butóxido de sódio, n-butóxido, isobutóxido, sec-butóxido ou terc-butóxido de potássio, n-pentóxido, isopentóxido, sec-pentóxido ou terc-pentóxido de sódio, n-pentóxido, isopentóxido, sec-pentóxido ou terc-pentóxido de potássio (= terc-amilato), aminas terciárias tais como tributilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

As bases adequadas são também compostos de organolítio tais como n-butillítio, sec-butillítio, fenillítio e amidas de metal alcalino tais como diisopropilamida de lítio e (bis(trimetilsilila))amida de sódio. Da mesma forma adequados são fluoreto de cério e também hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de cálcio. As bases preferidas são alcóxidos de metal alcalino, em particular alcóxidos de lítio, sódio e potássio dos C₁-C₅-alcanóis mencionados acima, os hidretos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino anteriormente mencionados e bases de amidina. Em uma forma de realização particularmente preferida do processo de acordo com a invenção, a base usada é hidreto de sódio ou metóxido de potássio.

Em geral, de 0,9 a 6, preferivelmente de 0,9 a 3, em particular de 1,0 a 3 e mais preferivelmente de 1,8 a 2,6, equivalentes de base são usados per mol do iso(tio)cianato de fenila da fórmula II.

A enamina da fórmula III pode ser usada em uma quantidade subestequiométrica, equimolar ou superestequiométrica, com base no iso(tio)cianato de fenil da fórmula II. Em geral, de 0,9 a 1,3 mol, preferivelmente de 0,95 a 1,15 mol, de enamina da fórmula III são usados per mol do iso(tio)cianato de fenila da fórmula II.

Um iso(tio)cianato de fenila da fórmula II é tipicamente reagido com a enamina da fórmula III em um solvente ou diluente. Para este

propósito, os solventes úteis são todos solventes inertes, orgânicos ou misturas de solvente. Para estas reações, o solventes usado são, dependentes da faixa de temperatura, hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos tais como pentano, hexano, ciclopentano, ciclo-hexano, tolueno, xileno, hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenzeno, 1,2-, 1,3- ou 1,4-diclorobenzeno, éteres tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, éteres glicólicos tais como éter dimetil glicólico, éter dietil glicólico, éter dietileno glicólico, ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de n-butila, isobutirato de metila, acetato de isobutila, carbonatos tais como carbonato de dimetila, carbonato de dietila e carbonato de etileno, carboxamidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, nitroidrocarbonos tais como nitrobenzeno, tetraalquiluréias tais como tetraetiluréia, tetrabutiluréia, dimetiletenouréia, dimetilpropilenouréia, nitrilas tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila ou isobutironitrila, sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido ou então misturas dos solventes mencionados.

Contanto que a base tenha propriedades solventes, como no case de piridina e de tributilamina, a base ou uma mistura da base com um dos solventes anteriormente mencionados pode também ser usada como o solvente ou diluente para a reação de II com III.

Preferência particular é dada a um sistema solvente polar aprótico que também compreende misturas de diferentes solventes polares apróticos e misturas de diferentes solventes polares apróticos com solventes não polares apróticos. A proporção de solvente polar aprótico em tais sistemas de solvente é de pelo menos 50% em volume, preferivelmente pelo menos 75% em volume, em particular pelo menos 85% em volume. Os solventes polares apróticos preferidos são as ditas N,N-dimetilamidas de ácidos C₁-C₄-carboxílicos alifáticos tais como N,N-dimetilformamida e N,N-

dimetilacetamida, N-metilactamas tais como N-metilpirrolidona, carbonatos tal como carbonato de dimetil, carbonato de dietila e carbonato de etileno, nitrilas tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila e isobutironitrila, sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido, éteres cíclicos tais como tetraidrofurano e dioxano, ésteres tais como acetato de etila, acetato de n-butila ou misturas destes e preferivelmente entre estes as dimetilcarboxamidas.

Em uma forma de realização preferida, pelo menos um solvente polar aprótico é usado como o único sistema de solvente (mais do que 99% em volume com base no volume total), por exemplo um mistura de N,N-dimetilformamida e tetraidrofurano. Em uma outra forma de realização preferida da invenção, um sistema de solvente é usado o qual, além do solvente polar aprótico, em particular além do solvente polar aprótico particularmente preferido, compreende de 0,5 a 25% em volume de élo menos um solvente não polar aprótico, em particular pelo menos um hidrocarboneto aromático ou alifático, especialmente tolueno ou hexano. Conseqüentemente, a proporção de solvente polar aprótico nesta mistura é de 75,0 a 99,5% em volume. Os solventes não polares apróticos preferidos são hidrocarbonetos alifáticos tais como n-hexano, isoexano (mistura de hexano comercial), n-heptano, decano, éter de petróleo (benzina), hidrocarbonetos cicloalifáticos tais como ciclo-hexano e hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno ou xileno.

Investigações têm mostrado que o rendimento do produto de valor I é prejudicado pela presença de traços de água na mistura de reação. Em uma forma de realização preferida do processo de acordo com a invenção, o materiais usados são secados a tal ponto que o conteúdo de água no solvente polar aprótico não é mais do que 0,5% em peso, freqüentemente não mais do que 0,2% em peso, preferivelmente não mais do que 0,05% em peso, e em particular não mais do que 0,02% em peso, de água, com base na quantidade

total de reagente II, reagente III e solvente. A determinação quantitativa de água pode ser efetuada quimicamente, por exemplo, por titulação Karl-Fischer, ou fisicamente, por exemplo, mediante a determinação da constante dielétrica, ou HPLC quantitativa.

5 Em uma forma de realização preferida, o processo de acordo com a invenção portanto também compreende um pré-tratamento do solvente ou diluente e/ou dos reagentes para secar os produtos químicos usados. Processos para secagem de solventes são conhecidos por aqueles qualificados na técnica no campo de síntese orgânica, por exemplo, mediante o uso de
10 agentes de secagem.

 Um processo preferido compreende a secagem por secagem azeotrópica. Na secagem azeotrópica, a substância a ser seca é misturada com um produto químico que forma um azeótropo com água (agente de azeotropização) e o azeótropo aquoso é subsequentelemente removido por meio
15 destilativo. Tipicamente, o agente de azeotropização é um solvente orgânico. Exemplos são hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno, xileno, pentano ou hexano, cloroaromáticos tais como clorobenzeno e ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos alifáticos tais como acetato de etila e acetato de n-butila.

 Em uma forma de realização preferida, a enamina III é
20 inicialmente carregada no solvente ou diluente polar aprótico, por exemplo N,N-dimetilformamida. Subsequentelemente, de 20 a 200% em volume, preferivelmente de 50 a 150% em volume e em particular de 80 a 130% em volume, com base no solvente ou diluent polar aprótico, de um agente de azeotropização adequado para este propósito é adicionado e a mistura é
25 secada azeotropicamente. O tempo de secagem requerido naturalmente depende do conteúdo de água da substância usado, do tamanho de batelada e do mecanismo usado e pode ser determinado por métodos rotineiros por aqueles qualificados na técnica. Finalmente, a enamina III é reagida com o iso(tio)cianato de fenila II da maneira descrita mais abaixo.

No processo de acordo com a invenção, os reativos e reagentes podem em princípio ser combinados em qualquer ordem, isto é, os reagentes e a base podem ser introduzidos no vaso de reação e reagidos separadamente de forma simultânea ou em sucessão. Em todas as variantes do processo, 5 preferência é dada para reagir a enamina III, a base e/ou o iso(tio)cianato de fenila II diluídos em um dos solventes ou misturas de solvente anteriormente mencionados.

Vantajosamente, a enamina III é inicialmente carregada e a base é adicionada à mistura de reação com mistura, por exemplo, agitação. A 10 temperatura de reação quando a base for adicionada depende da reatividade da base usada. Em geral, está na faixa de -20°C a 80°C . Vantajosamente, a agitação continua na mesma temperatura ou temperatura mais elevada para completar a reação. Os tempos de reação requeridos podem ser determinados por aqueles qualificados na técnica com o auxílio dos métodos rotineiros.

15 Vantajosamente, a base é adicionada à enamina III. Em geral, a adição da base é efetuada sob controle de temperatura. Por exemplo, os hidretos de metal alcalino ou metal alcalino terroso são adicionados à enamina III, preferivelmente dentro de uma faixa de temperatura de -20°C a 20°C , e agitados dentro desta faixa de temperatura para completar a 20 desprotonação da enamina. Quando os carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso forem usados, a base é adicionada à enamina III geralmente em temperaturas de não mais do que 50°C , em particular não mais do que 45°C , por exemplo na faixa de 20°C a 50°C , e a agitação continua nas temperaturas de até 80°C , por exemplo, de 35 a 80°C . Quando os alcóxilatos 25 de metal alcalino e metal alcalino terroso forem usados, a base é adicionada especialmente em temperaturas de -20°C a 50°C , vantajosamente de -15°C a 20°C , e a agitação continua em temperaturas de -10°C a 80°C . Posteriormente, o iso(tio)cianato de fenila II é adicionado e a reação é conduzida à conclusão.

No caso em que os alcóxilatos ou carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso forem usados, será observado que a base pode também ser inicialmente carregada em um solvente polar seco, depois a enamina III adicionada em um dos solventes ou misturas de solvente polares secos anteriormente mencionados, ou podem ser secados azeotropicamente como descrito acima e depois o iso(tio)cianato de fenila II adicionado. Alternativamente, os compostos II e III podem também ser inicialmente carregados como um mistura em um dos solventes ou misturas de solvente polares secos anteriormente mencionados e a base subsequente adicionada em um dos solventes ou misturas de solvente secos anteriormente mencionados. Em uma outra variante do processo de acordo com a invenção, a base é inicialmente carregada no solvente ou mistura de solvente seco anteriormente mencionado e depois um mistura de composto II e III é adicionada em um dos solventes ou misturas de solvente secos anteriormente mencionados.

Preferência é dada para a realização da reação em uma tal maneira que a base é adicionada à enamina da fórmula III em um dos solventes ou misturas de solvente secos anteriormente mencionados. Após a continuação da agitação, o iso(tio)cianato de fenila II é adicionado em um dos solventes ou misturas de solvente anteriormente mencionados e a reação é deixada continuar.

A temperatura de reação para a reação do iso(tio)cianato de fenila II com a enamina III na presença de um base está geralmente na faixa de -20 a 80°C.

Quando hidretos de metal alcalino ou metal alcalino terroso forem usados como uma base, o iso(tio)cianato de fenila II é geralmente adicionada em um temperatura de -20°C a 20°C, preferivelmente de -5 a 10°C, à mistura de base e enamina III, e a agitação é depois continuada nas temperaturas de até 50°C, por exemplo, de 20 a 50°C.

Quando os alcóxilatos de metal alcalino e metal alcalino terroso forem usados, o iso(tio)cianato de fenila II é tipicamente adicionado em uma temperatura de -20°C a 20°C, preferivelmente de -15°C a 10°C, na mistura de base e enamina III, e a agitação é continuada em temperaturas de até 80°C, por exemplo de 0 a 80°C.

Quando carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso forem usados, o iso(tio)cianato de fenila II é tipicamente adicionado na mistura de base e enamina III em temperaturas de até 50°C, por exemplo, de 20 a 50°C, e, para completar a reação, a agitação é subsequente persistida em temperaturas de até 80°C, por exemplo, de 20 a 80°C, preferivelmente de 40 a 80°C. O tempo de reação requerido para se obter a conversão desejada pode ser determinada por métodos rotineiro por aqueles qualificados na técnica.

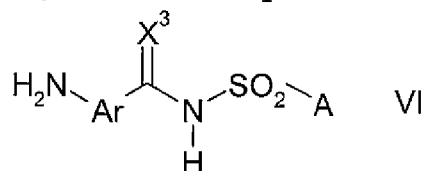
A reação pode ser realizada em pressão atmosférica, e também em pressão reduzida ou sob pressão elevada, continuamente ou por batelada. Em geral, é vantajoso realizar a reação sob uma atmosfera de gás de proteção tal como nitrogênio.

A preparação para recuperar o produto alvo pode ser efetuada pelos processos costumeiros para este propósito. Para esta finalidade, a mistura de reação básica geralmente será ajustada para um pH de ≤ 4 , em particular ≤ 2 , mediante a adição de ácido, e a cristalização ou precipitação do composto I subsequente será realizada mediante a adição de água. A adição de ácido e água pode também ser efetuada simultaneamente, por exemplo, mediante a adição de um ácido aquoso diluído. Em princípio, a mistura de reação pode também ser preparada pela extração aquosa, por exemplo, mediante, após neutralização da mistura de reação alcalina, a sua divisão, se apropriado após a remoção da maioria do solvente, entre água e um solvente orgânico imiscível em água e subsequente isolamento do composto I a partir da fase orgânica. Estes métodos podem ser seguidos por

outras etapas para a purificação, por exemplo, precipitação, cristalização e/ou etapas extrativas.

As enaminas da fórmula III requeridas como reagentes para realizar o processo de acordo com a invenção são compostos conhecidos e/ou podem ser preparados em uma maneira similar aos processos conhecidos (por exemplo A. Lutz and S. Troto, J. of Heterocyclic Chem. 1972, 9, 3, 513-522).

Os iso(tio)cianatos de fenila da fórmula II e processos para a sua preparação são a matéria objeto do pedido de patente Alemão 102 50 614.0, cujo conteúdo revelado é incorporado por meio de referência. Este processo compreende a reação de um composto VI



onde X^3 , Ar e A são cada um como definido acima com um agente de fosgenação tal como fosgênio, tiofosgênio ou difosgênio, com rendimento e pureza elevados.

O composto VI é tipicamente reagido com o agente de fosgenação em um solvente orgânico inerte. Os solventes úteis para estas reações, dependendo da faixa de temperatura, são hidrocarbonetos tais como pentano, hexano, ciclopentano, ciclo-hexano, tolueno, xileno, hidrocarbonetos clorados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenzeno, 1,2-, 1,3- ou 1,4-diclorobenzeno, éteres tais como 1,4-dioxano, anisol, éteres glicólicos tais como éter dimetil glicólico, éter dietil glicólico, éter dietileno glicol dimetílico, ésteres tais como acetato de etila, acetato de propila, acetato de n-butila, isobutirato de metila, acetato de isobutila, carboxamidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-metilpirrolidona, carbonatos tais como carbonate de dimetila, carbonato de dietila, carbonato de etileno, nitrohidrocarbonos tais como nitrobenzeno, tetraalquiluréias tais como tetraetiluréia, tetrabutiluréia, dimetiletilenouréia,

dimetilpropilenouréia, nitrilas tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila ou isobutironitrila, ou então misturas de solventes individuais.

Quando fosgênio for usado, preferência é dada ao uso de um solvente que foi substancialmente isentado de impurezas próticas tais como água e álcoois. No entanto, quando os isotiocianatos forem preparados, é também possível, com base em Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], 4th edition, vol. IX, p. 875, realizar a reação de II com tiofosgênio em um sistema bifásico composto de água e um solvente orgânico miscível em água ou então em água.

A temperatura de reação geralmente não excederá a 180°C, preferivelmente 120°C e especialmente 100°C, e geralmente será pelo menos 40°C e preferivelmente pelo menos 50°C. Frequentemente, o procedimento será adicionar pelo menos a maior parte do agente de fosgenação em uma temperatura baixa, por exemplo, na faixa de 0 a 40°C, em particular de 10 a 40°C e especialmente de 20 a 30°C, e, durante ou na conclusão da adição, aquecer para uma temperatura na faixa de 40 a 180°C, em particular de 50 a 120°C e especialmente de 70 a 100°C, até que a conversão esteja completa.

Em geral, de 0,9 a 2, preferivelmente de 0,95 a 1,5, mais preferivelmente de 0,98 a 1,09, equivalentes molar de agente de fosgenação são usados per mol do composto VI.

Se apropriado, a conversão de VI é realizada na presença de uma base. As bases úteis são, por exemplo, compostos inorgânicos básicos, por exemplo, hidróxidos, hidrogeno carbonatos ou carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso. No entanto, a reação pode também ser realizada na presença de uma base orgânica, por exemplo, de uma amina terciária tal como trietilamina, tri-n-propilamina, N-etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina, α -, β -, γ -picolino, 2,4-, 2,6-lutidina, N-metilpirrolidina, dimetilanilina, N,N-dimetilciclo-hexilamina, quinolina ou acridina. A base (calculada como o equivalente de base) pode ser usada em

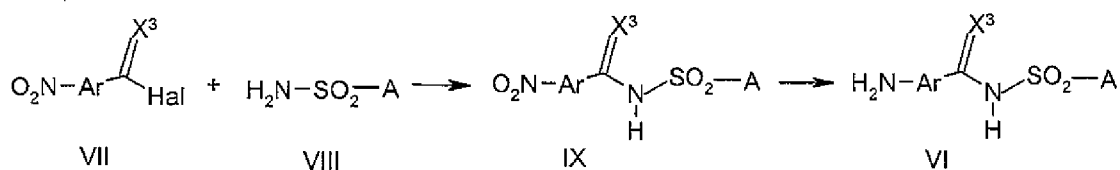
uma quantidade subestequiométrica, superestequiométrica ou equimolar, com base no composto VI. Per mol do composto VI, geralmente de 0,01 a 6 mol, preferivelmente de 0,1 a 3 mol, de base são usados.

Em uma outra forma de realização do processo, a reação é realizada na presença de cloreto de hidrogênio. A quantidade de cloreto de hidrogênio é depois tipicamente de 0,9 a 5,0 mol, preferivelmente de 1,0 a 2,5 mol e em particular de 1,0 a 1,2 mol, de cloreto de hidrogênio per mol do composto VI. O procedimento geralmente será para inicialmente introduzir a quantidade anteriormente mencionada de cloreto de hidrogênio gasoso em uma solução ou suspensão do composto VI em um dos solventes anteriormente mencionados, ou para adicionar uma solução de cloreto de hidrogênio em um solvente, depois adicionar o agente de fosgenação da maneira descrita acima e depois continuar a reação da maneira descrita acima. O cloreto de hidrogênio é tipicamente introduzido em temperaturas entre 10°C e 60°C, preferivelmente de 20 a 30°C.

Quando o processo for realizado na presença de cloreto de hidrogênio, carvão ativado pode ser usado como o catalisador. Apropriadamente, a quantidade de carvão ativado é de 1 a 10% em peso, preferivelmente de 1 a 3% em peso, com base no peso do composto VI.

Os compostos da fórmula geral VI são da mesma maneira divulgados pelo pedido de patente Alemão anterior DE 102 50 614.0. Os compostos da fórmula VI podem ser obtidos em uma maneira similar aos processos conhecidos para a preparação de anilinas.

Os compostos de anilina da fórmula VI podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o esquema 1, por inicialmente reagir um composto de aroila da fórmula VII com uma diamida sulfúrica VIII em uma reação de condensação para dar uma diamida N-aroilsulfúrica da fórmula geral IX e subseqüentemente reduzir a diamida N-aroilsulfúrica resultante IX para dar o composto VI.

Esquema 1:

No esquema 1, as variáveis A, Ar e X³ são cada uma como definida acima. A condensação dos compostos de aroila da fórmula geral VII com diamidas sulfúricas da fórmula geral VIII para dar as benzoilsulfamidas correspondentes da fórmula geral IX se baseia nos processos conhecidos, por exemplo, como descrito na WO 01/83459, p. 31-35, na PCT/EP 03/05126, cujo conteúdo divulgado é incorporado por referência.

A redução do composto de nitro IX na anilina VI é bem sucedida, por exemplo, com hidrogênio nascente. Para esta finalidade, o composto de nitro IX é reagido com um ácido na presença de um metal de base. Por sua natureza, os metais de base são aqueles que são liberados de um ácido Brönsted com evolução de hidrogênio. Tais metais geralmente possuem um potencial padrão de < 0 V e em particular menos do que ou igual a -0,1 V, por exemplo, na faixa de -0,1 a -1,0 V (em solução aquosa ácida em 15°C e 1 bar). Exemplos de metais adequados são Zn, Fe e Sn, em particular Fe. Os ácidos úteis para este propósito são ou ácidos minerais inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico diluído, ou misturas de ácido inorgânico e um solvente inerte, por exemplo, HCl gasoso em um éter ou um álcool ou em um mistura destes, ou ácidos carboxílicos orgânicos, apropriadamente ácido acético, ácido propiônico ou ácido butírico.

Os agentes de redução úteis são também hidretos de metal e hidretos de semi-metal tais como hidreto de alumínio e hidretos derivados destes tais como hidreto de lítio alumínio, hidreto de diisobutilalumínio, boroidretos tais como diborano e boroidretos derivados destes tais como boroidreto de sódio ou boroidreto de lítio. Para esta finalidade, o composto de nitro IX é colocado em contato com um solvente inerte com o hidreto de

metal complexo em 10 a 65 °C, vantajosamente de 20 a 50°C.

Um outro agente de redução adequado para a conversão do composto IX para o composto VI é hidrogênio na presença de quantidades catalíticas de metais de transição ou compostos de metal de transição, em particular do 8º grupo de transição.

A redução do composto IX para o composto VI pode também ser efetuada com sulfito de sódio, vantajosamente em solução de amoníaco aquosa, na presença de cloreto de amônio de acordo com o processo descrito em Org. Syn., Coll. Vol., 3, 82 (1955).

Os compostos de aroíla VII usados no esquema 1 são obteníveis por processos da técnica anterior ou podem ser preparados com base nos processos conhecidos, por exemplo, de acordo com a US 6.251.829, EP 415 641, EP 908 457, EP 1176133 e WO 01/087872.

O processo de acordo com a invenção facilita a preparação do produto de valor I com rendimentos elevados e excelente pureza, de modo que os processos de purificação complicados não sejam requeridos. O processo de acordo com a invenção pode assim ser realizado em um maneira mais simples e mais economicamente viável do que os processos conhecidos da técnica anterior. Quando a reação for realizada com uma enamina III onde R^{1a} é, por exemplo, C_1 - C_6 -alquila, em particular metila, os compostos descritos na WO 01/83459 são obtidos diretamente com rendimento e pureza elevados.

A presente invenção ainda fornece a reação dos compostos I onde R^1 = hidrogênio obtida pelo processo de acordo com a invenção com

(A) um agente de aminação da fórmula IV



onde L^1 é um grupo de partida nucleofilicamente removível,

preferivelmente halogênio, hidrogeno sulfato, C_1 - C_6 -alquilsulfonilóxi, C_1 - C_6 -haloalquilsulfonilóxi, fenilsulfonilóxi ou fenilóxi,

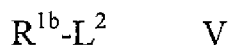
onde o anel de fenila é opcionalmente mono- ou polissubstituído por halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₆-haloalquila,

mais preferivelmente halogênio, hidrogeno sulfato, C₁-C₆-alquilsulfonilóxi, C₁-C₆-haloalquilsulfonilóxi, fenilsulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, p-clorofenilsulfonilóxi, p-bromofenilsulfonilóxi ou p-nitrofenilsulfonilóxi,

especialmente preferível cloro, metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi ou fenilsulfonilóxi;

para obter um composto da fórmula I onde as variáveis R², R³, X¹, X², X³, Ar e A são cada um como definido acima e preferivelmente possuem as definições preferidas e R¹ é amino, ou com

(B) um agente de alquilação da fórmula V



onde

R^{1b} é C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₃-C₇-cicloalquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-haloalquenila, C₃-C₆-alquinila ou C₃-C₆-haloalquinila, e preferivelmente C₁-C₆-alquila

muito preferivelmente C₁-C₄-alquila; e

L² é um grupo de partida nucleofilicamente removível, preferivelmente halogênio, hidrogeno sulfato, C₁-C₆-alquilsulfonilóxi, C₁-C₆-haloalquilsulfonilóxi ou fenilóxi,

onde o anel de fenila é opcionalmente mono- ou polissubstituído por halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₆-haloalquila,

mais preferivelmente halogênio, hidrogeno sulfato, C₁-C₆-alquilsulfonilóxi, C₁-C₆-haloalquilsulfonilóxi, fenilsulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, p-clorofenilsulfonilóxi, p-bromofenilsulfonilóxi ou p-nitrofenilsulfonilóxi,

especialmente preferível cloro, metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi ou fenilsulfonilóxi;

para obter um composto da fórmula geral I onde as variáveis R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Ar e A são cada uma como definido acima e preferivelmente possuem as definições preferidas e R^1 é como definido para R^{1b} .

5 O processo para a alquilação ou aminação do composto I com R^1 é surpreendente pelo fato de que a formação das N-alquilsulfonamidas correspondentes ou misturas de N-alquilsulfonamidas ou (tio)uracilas ou ditiouracilas substituídas por N-alquila teriam de ser esperadas. É sabido que as diamidas sulfúricas são alquiladas em uma maneira simples com diésteres
10 sulfúricos ou ésteres arenossulfônicos na presença de uma base; ver, por exemplo, R. Sowada, J. Prakt. Chem. 25, 88 (1964). No caso de diamidas sulfúricas trissubstituídas, a formação de diamidas sulfúricas tetrasubstituídas é conhecida, ver B. Unterhalt, E. Seebach, Arch. Pharm. 314, 51 (1981). As
15 diamidas sulfúricas em que a função de amida já carrega um radical de acila podem também ser alquiladas, ver K. C. C. Bancroft et al., J. Heterocycl. Chem. 15, 1521 (1978); A. Martinez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (21), 3133 (1999). Aqueles qualificados na técnica devem portanto, como uma
20 consequência da capacidade de alquilação fácil da cadeia lateral de sulfamida, esperar a alquilação preferencial no átomo de nitrogênio de sulfonamida ou pelo menos a formação de produtos dialquilados.

A introdução do grupo de amino no anel de (tio)uracila ou anel de ditiouracila é bem sucedida surpreendentemente na base dos processos conhecidos para a introdução do grupo de amino no nitrogênio de uracila. Tais processos são descritos, por exemplo, na DE 196 52431, cujo conteúdo
25 divulgado sobre a aminação eletrofílica é aqui completamente incorporado por meio de referência. Os reagentes de aminação adequados da fórmula IV incluem, por exemplo, 1-aminoóxi-2,4-dinitrobenzeno ou O-mesitilenossulfonilidroxilamina.

Se apropriado, a conversão é efetuada na presença de uma

base. As bases úteis são todas bases inorgânicas ou orgânicas costumeiras. As bases adequadas são, por exemplo, as bases mencionadas em conexão com a preparação do composto I mediante a reação de II com III. As bases preferidas são alcóxidos de metal alcalino, em particular alcóxidos de sódio, lítio ou potássio tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, etóxido de lítio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, terc-butóxido de sódio, isopropóxido de sódio, terc-pentóxido de potássio, hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou aminas terciárias, em particular bases de amidina tais como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Em geral, o composto I onde R^1 = hidrogênio e a base são usados em quantidades aproximadamente equimolares.

A reação do composto I onde R^1 = hidrogênio com um reagente de amina da fórmula IV é geralmente efetuada em um solvente orgânico inerte ou mistura de solvente. Os solventes preferidos para este propósito são nitrilas tais como acetonitrila, propionitrila ou butironitrila, cetonas tais como acetona e metil etil cetona, carbonatos tais como carbonato de dimetila, carbonato de dietila e carbonato de etileno, e também amidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e N-metilpirrolidona. Também adequados são os solventes orgânicos tendo caráter básico, por exemplo, as aminas terciárias anteriormente mencionadas tais como trialkilaminas e compostos de piridina.

Em geral, a reação será realizada em temperaturas de 0 a 80°C, preferivelmente entre 10 e 60°C. Para este propósito, o composto I onde R^1 = hidrogênio e o reagente de amina da fórmula IV são geralmente usados em quantidades aproximadamente equimolares. No entanto, é também possível usar um dos componentes em um excesso maior, em cujo caso o excesso preferivelmente não será mais do que 50% molar, com base no componente

presente na deficiência.

A preparação da mistura de reação resultante é efetuada por métodos conhecidos, por exemplo, pela preparação extrativa aquosa. Desta maneira, as fenil(tio)uracilas e fenil ditiouracilas I onde $R^1 = NH_2$ podem ser preparadas em uma maneira simples e economicamente viável.

Em uma outra variante do processo de acordo com a invenção, a enamina da fórmula III onde $R^{1a} = \text{hidrogênio}$ é inicialmente reagida na presença de um excesso de base com o iso(tio)cianato de fenila da fórmula II sem isolar ou purificar o composto I onde $R^1 = \text{hidrogênio}$. Mais tarde, a mistura de reação é misturada com um agente de aminação da fórmula geral IV, de modo que o composto I onde $R^1 = \text{amino}$ seja obtido diretamente.

A N-alquilação do composto I sobre o átomo de nitrogênio de (tio)uracila livre é bem sucedida em uma maneira que é conhecida per se para uracilas mediante a reação do composto I onde $R^1 = \text{hidrogênio}$ com um agente de alquilação $R^{1b}-L^2$ (V), como descrito, por exemplo, na US 4.943.309, cujo conteúdo divulgado sobre a alquilação é completamente incorporada por meio de referência.

Exemplos de um grupo de partida adequado nucleofilicamente removível L^2 são haleto, preferivelmente cloreto, brometo ou iodeto, sulfato, fenilsulfonilóxi onde o radical de fenila é opcionalmente mono- ou polissubstituído por halogênio, nitro ou C_1-C_6 -alquila, tal como fenilsulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, p-clorofenilsulfonilóxi, p-bromofenilsulfonilóxi ou p-nitrofenilsulfonilóxi, C_1-C_6 -alquisulfonilóxi tal como metilsulfonilóxi, C_1-C_6 -haloalquilsulfonilóxi tal como trifluorometilsulfonilóxi.

R^{1b} é preferivelmente C_1-C_4 -alquila.

Os agentes de alquilação preferidos são assim haletos de C_1-C_4 -alquila, sulfatos de di- C_1-C_4 -alquila, fenilsulfonatos de C_1-C_4 -alquila onde o radical de fenila é opcionalmente mono- ou dissustituído por halogênio,

nitro ou C₁-C₆-alquila. Os agentes de alquilação particularmente preferidos são agentes de metilação ou agentes de etilação tais como sulfato de dimetila, sulfato de dietila, iodeto de metila, iodeto de etila, brometo de metila, cloreto de metila, brometo de etila, cloreto de etila, C₁-C₆-alquilsulfonato de metila ou etila ou os éteres metílicos ou etílicos dos ácidos fenilsulfônicos anteriormente mencionados. Um agente de metilação muito particularmente preferível é sulfato de dimetila.

No processo de acordo com a invenção, o agente de alquilação pode ser usado ou em uma quantidade equimolar com base no composto I ou em uma quantidade subestequiométrica ou quantidade superestequiométrica. Tipicamente, pelo menos uma quantidade equimolar de agente de alquilação V é usada com base no composto I. As relações molares em que o composto I onde R¹ = hidrogênio é usado com respeito ao agente de alquilação V estão geralmente na faixa de 1:1 a 1:3, preferivelmente de 1:1 a 1:1,3, para a relação de composto I para agente de alquilação V.

Tipicamente, a alquilação é realizada na presença de uma base. As bases úteis são em princípio todos os compostos que são capazes de desprotonar o átomo de nitrogênio de lactama. As bases adequadas são, por exemplo, as bases mencionadas em conexão com a preparação do composto I mediante a reação de II com III. A base é preferivelmente selecionada de hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio, óxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como óxidos de cálcio, carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, carbonato de zinco ou carbonato de bário. Em uma forma de realização particularmente preferida do processo de acordo com a invenção, a base usada é hidróxido de sódio ou carbonato de potássio.

A base pode ser usada em quantidade subestequiométrica,

superestequiométrica ou equimolar, com base no composto I. Preferência é dada ao uso de pelo menos uma quantidade equimolar de base, com base no composto I. A quantidade de base geralmente não será mais do que 1,3 mol, com base em 1 mol do composto I.

5 A reação do compostos I onde R^1 = hidrogênio com o agente de alquilação da fórmula V é vantajosamente realizada na presença de um solvente. Os solventes úteis para estas reações são, dependendo da faixa de temperatura, hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos tais como pentano, hexano, ciclopentano, ciclo-hexano, tolueno, xileno, 10 hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos clorinados tais como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenzeno, 1,2-, 1,3- ou 1,4-diclorobenzeno, clorotoluenos, diclorotoluenos, éteres dialquílicos de cadeia aberta tais como éter dietílico, éter di-n-propílico, éter di-n-isopropílico, éter metil terc-butílico, éteres cíclicos tais como tetraidrofurano, 15 1,4-dioxano, anisol, éteres glicólicos tais como éter dimetil glicólico, éter dietil glicólico, éter dietileno glicol dimetílico, éter dietileno glicol dietílico, C_1 - C_4 -álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, cetonas tais como acetona, metil etil cetona, metil isopropil cetona, metil isobutil cetona, butanona, carbonatos tais como carbonato de dietila e 20 carbonato de etileno, N,N-dialquilamidas tais como N,N-dimetilformamida ou N,N-dimetilacetamida, N-alquilactamas tais como N-metilpirrolidona, sulfóxidos tais como sulfóxido de dimetila, tetraalquiluréias tais como tetrametiluréia, tetraetiluréia, tetrabutíuréis, dimetiletenouréia, dimetilpropilenouréia ou misturas destes solventes. Os solventes preferidos 25 são N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona, diclorometano, tetraidrofurano, tolueno ou misturas destes solventes.

Preferência é dada para a realização da alquilação do composto I em temperaturas entre -5°C e 100°C , preferivelmente em temperaturas entre 0°C e 80°C e em particular em temperaturas entre 20°C e 50°C . O tempo de

reação pode ser determinado por aqueles qualificados na técnica em uma maneira que é costumeira per se por métodos rotineiros tais como a cromatografia de película fina ou HPLC.

5 O composto I, agente de alquilação V e a base podem ser adicionados separada, simultaneamente ou em sucessão.

Vantajosamente, o processo de múltiplos estágios para se preparar o composto I onde $R^1 \neq$ hidrogênio pode também ser realizado como uma reação de um pote. A reação do iso(tio)cianato de fenila da fórmula II com a enamina da fórmula III onde $R^{1a} =$ hidrogênio na presença de um
10 excesso de base resulta inicialmente no sal de uracila que é subsequentelemente reagido com o agente de alquilação sem isolamento ou purificação. Mais tarde, a reação é conduzida à conclusão dentro da faixa de temperatura especificada.

Em uma outra variante do processo de acordo com a invenção,
15 a reação pode também ser realizada em um sistema multifásico aquoso, preferivelmente na presença de catalisadores de transferência de fase tais como sais de amônio ou sais de fosfônio quaternário. Os sais de amônio quaternário compreendem cloretos, brometos, fluoretos ou tetrafluoroboratos de tetra(C_1 - C_{18})alquilamônio tais como cloreto de tetraetilamônio, brometo de
20 tetrabutilamônio, iodeto de tetrabutilamônio, tetrafluoroborato de tetrabutilamônio, cloretos de N-benziltri(C_1 - C_{18})alquilamônio, brometos ou fluoretos tais como cloreto de benziltriethylamônio, preferivelmente brometo de tetrabutilamônio ou iodeto de tetrabutilamônio. Sais de fosfônio adequados são, por exemplo, cloreto ou brometo de tetrafenilfosfônio, cloreto ou
25 brometo de tetra(C_1 - C_{18})alquilfosfônio tal como brometo de tetrabutilfosfônio. Em geral, o catalisador de transferência de fase é usado em uma quantidade de até 20% molar, preferivelmente entre 1 e 15% molar e em particular entre 2 e 12% molar, com base no composto I onde $R^1 =$ hidrogênio.

O sistema multifásico compreende uma fase aquosa e pelo menos uma fase líquida orgânica. Além disso, as fases sólidas podem também ocorrer no curso da reação. A fase aquosa é preferivelmente uma solução de hidróxidos ou carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso em água.

5 Com referência aos hidróxidos ou carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso adequados, referência é feita a aquele que foi anteriormente mencionado. Preferência particular é dada ao uso de hidróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, especialmente hidróxido de sódio. Para a fase orgânica, preferência é dada aos hidrocarbonetos alifáticos, 10 cicloalifáticos ou aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres cíclicos ou de cadeia aberta ou misturas destes, e referência é feita a aquele que foi anteriormente mencionado com referência aos hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres cíclicos ou de cadeia aberta. Em uma forma de realização preferida do processo de 15 acordo com a invenção, o sistema multifásico consiste de hidróxido de sódio aquoso como a fase aquosa e de tolueno e tetraidrofurano ou diclorometano e tetraidrofurano como a fase orgânica.

Quando um sistema multifásico for usado, o composto I pode, por exemplo, ser inicialmente carregado em um dos solventes orgânicos 20 anteriormente mencionados ou misturas de solvente. Posteriormente, a solução aquosa da base, o agente de alquilação e o catalisador de transferência de fase são adicionados com mistura e a conversão é depois levada à conclusão dentro da faixa de temperatura mencionada.

A reação pode ser realizada continuamente ou por batelada em 25 pressão atmosférica, pressão reduzida ou sob pressão elevada, se apropriado sob gás inerte.

A mistura de reação pode ser preparada para recuperar o produto alvo I pelos métodos costumeiros para este propósito. Em geral, o solvente usado será removido por processos costumeiros, por exemplo, por

destilação. O composto alvo I pode depois ser absorvido em um solvente orgânico imiscível em água, quaisquer impurezas podem ser extraídas com água, acidificado se apropriado, e o composto alvo I pode ser secado e o solvente removido sob pressão reduzida. Para outra purificação, os processos costumeiros tais como cristalização, precipitação ou cromatografia podem ser empregados. Quando um sistema bifásico for usado, a preparação geralmente será efetuada por extração.

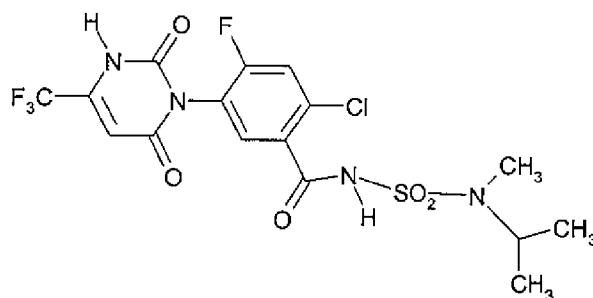
Os compostos da fórmula I em que um dos radicais X^1 , X^2 ou X^3 ou cada um dos radicais X^1 , X^2 e X^3 é oxigênio podem ser convertidos por métodos conhecidos nos compostos da fórmula geral I onde um dos radicais X^1 , X^2 ou X^3 ou cada um dos radicais X^1 , X^2 e X^3 são enxofre mediante o tratamento com agentes de sulfurização. Exemplos de agentes de sulfurização adequados são sulfetos de organofósforo tais como reagente de Lawesson, sulfetos de organoestanho ou sulfetos de fósforo(V) (ver também J. March, Advanced Organic Synthesis, 2nd edition, Wiley Interscience 1985, p. 794 e literatura nela citada). A reação pode ser realizada em um solvente ou em substância. Os solventes adequados são os solventes inertes acima mencionados e também os solventes básicos tais como piridina e outros mais. A temperatura requerida para a reação está geralmente acima da temperatura ambiente e está em particular na faixa de 50 a 200°C. Quando a reação da enamina III for realizada com um isotiocianato II em que o radical X^1 é enxofre, as 2-tioxouracilas correspondentes onde X^1 = enxofre são obtidas diretamente.

O processo de acordo com a invenção proporciona os compostos de uracila da fórmula I com bons rendimentos globais e com pureza elevada. Além disso, é menos complicado do que os processos da técnica anterior.

A invenção é ilustrada pelos exemplos que seguem.

Exemplo 1: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-

1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida usando hidreto de sódio como um base



Sob nitrogênio, uma mistura de 1,70 g (9,29 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila em 20 ml de N,N-dimetilformamida e 20 ml de n-hexano é agitada sob refluxo em um separador de água durante 40 minutos. Mais tarde, o n-hexano foi removido sob pressão reduzida, a mistura remanescente foi esfriada para 5 a 8°C e 0,8 g (20 mmol) de 60% hidreto de sódio (em óleo mineral) foi adicionado em 5 partes com agitação. Após agitação durante mais 15 minutos, uma solução de 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocyanatobenzoila)-N'-metil-(1-metiletila)sulfamida em 10 ml de tetraidrofurano foi adicionada com agitação à solução amarelada e agitação continuou por 2 horas, finalmente em 22°C.

A mistura de reação foi misturada com agitação com 2,0 g (33 mmol) de ácido acético glacial e 80 ml de água. Após agitação durante 40 minutos, cristalização começa. Para completar a cristalização, o pH da mistura de reação aquosa foi ajustada para pH 2 usando ácido clorídrico conc. e mais 40 ml de água foram adicionados. O precipitado ligeiramente amarelado finamente cristalino resultante foi extraído por filtração com sucção e lavado com água e hexano. Após secagem em cloreto de metileno por sulfato de sódio, o solvente foi concentrado para secar sob pressão reduzida para obter 3,9 g (100% na teoria) do composto do título tendo um ponto de fusão de 233 - 236°C (decomposição).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,8 (br, NH), 12,25 (s, NH), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,12 (d, 6H).

Exemplo 2: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida usando metóxido de potássio como uma base

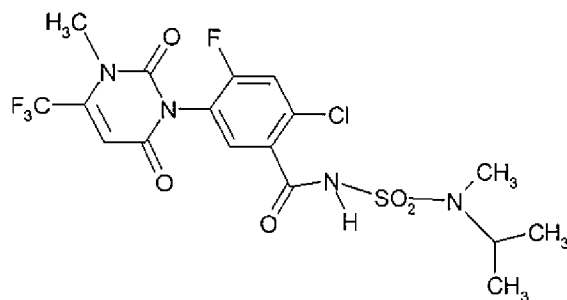
Da maneira descrita no exemplo 1, 1,70 g (9,29 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila em 20 ml de N,N-dimetilformamida foram tratados com n-hexano. Mais tarde, a mistura remanescente foi esfriada para -12°C e 1,47 g (19,9 mmol) de 95% metóxido de potássio foi adicionado em uma porção com agitação. A mistura foi agitada em -15°C durante 15 minutos. Uma solução de 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoila)-N'-metil-(1-metiletila)sulfamida em 10 ml de tetraidrofurano foi adicionada à solução amarelada em -10°C a -15°C com agitação dentro de 10 minutos e a mistura foi agitada em -10°C a -12°C durante 3 horas. A mistura de reação foi investigada por cromatografia de película fina e foi observado que não existiu nenhuma mudança na composição da mistura de reação durante as últimas 2 horas.

Para preparar a mistura de reação, foi misturada com 2,0 g (33 mmol) de ácido acético glacial e 120 ml de água, a mistura de reação aquosa foi ajustada para pH 2 usando ácido clorídrico conc. e o sólido precipitado foi extraído por filtração com sucção. Para secagem mais rápida, o precipitado úmido foi dissolvido em diclorometano com a adição de 5% em peso de metanol e lavado com um solução de cloreto de sódio saturada, e a fase orgânica foi removido. Após secagem por sulfato de sódio e concentração sob pressão reduzida, 3,16 g (81% na teoria) do composto do título tendo um ponto de fusão de 230 - 233°C (decomposição) foram obtidos. De acordo com a análise de HPLC, o composto era 98,2% puro (coluna de HPLC: 250 x 4 mm, RP 18 LiChrospher, 100 (5 µm) Merck, fase móvel: 60/40% em volume acetonitrila/água por 1 minuto, depois 80/20% em volume por 7 minutos e finalmente 60/40% em volume; taxa de fluxo: 1 ml/min, UV 254 nm, RT: 1,26 minutos.

Exemplo 3: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida; processo usando carbonato de potássio como uma base

Sob nitrogênio, uma mistura de 3,3 g (23,8 mmol) de carbonato de potássio em 20 ml de N,N-dimetilformamida e 25 ml de n-hexano foi aquecida em refluxo em um temperatura interna de 70°C em um separador de água com agitação durante 30 minutos. A mistura foi deixada esfriar para 40°C sob nitrogênio e depois 1,7 g (9,29 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato de etil foi adicionado, a mistura foi aquecida em refluxo durante mais 30 minutos e depois o n-hexano foi removido sob pressão reduzida. Com agitação, 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoila)-N'-metil-(1-metiletila)sulfamida em 10 ml de tetraidrofurano foram adicionados à mistura ligeiramente avermelhada resultante que foi esfriada para 22°C, e a mistura foi agitada em 22°C durante 30 minutos e depois em 50 a 55°C durante 90 minutos. A mistura de reação foi investigada por HPLC sob as condições descritas no exemplo 2 e foi observado que a mistura de reação de uma amostra concentrada sob pressão reduzida compreendia 45% na teoria do composto do título tendo RT = 1,26 minutos.

Exemplo 4: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida mediante a reação de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoila)-N'-metil-(1-metiletila)sulfamida com 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila



Sob nitrogênio, 0,99 g (5,021 mmol) de 3-metilamino-4,4,4-

trifluorocrotonato de etila em 25 ml de N,N-dimetilformamida e 50 ml de n-pentano foi agitado em refluxo em um separador de água durante 45 minutos. Subseqüentemente, o n-pentano foi destilado até uma temperatura interna de 70°C. A mistura foi deixada se esfriar para 40°C e depois 1,13 g (10,043 mmol) de terc-butóxido de potássio foi adicionado em 3 partes com agitação em uma temperatura de até 45°C dentro de 15 minutos para dar um solução marrom avermelhada. Após agitação em 40°C durante 20 minutos, a mistura foi deixada esfriar e depois 1,55 g (4,419 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoíla)-N'-metil-(1-metiletila)sulfamida foi adicionado em -15°C a -10°C dentro de 2 minutos, resultando em dissolução imediata. A mistura foi agitada em -10°C durante 30 minutos, depois a mistura de reação foi deixada se aquecer para 22°C e agitada nesta temperatura durante mais 30 minutos.

Com resfriamento suave, a mistura de reação resultante foi acidificada em 20 a 22°C com 0,46 g (12,553 mmol) de 4 N ácido clorídrico em 3,1 ml de dioxano e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dividido em uma mistura de solvente de 100 ml de éter metil terc-butilícp e 100 ml de água. A fase orgânica foi removida, secada por sulfato de sódio, filtrada através de uma coluna pronta para uso Alltech (10 g/60 ml) e depois concentrada para secura sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi agitado em 0°C em éter metil terc-butilíco durante 0,5 h, lavado com éter metil terc-butilíco e secado sob pressão reduzida para obter 0,97 g (41,6% na teoria) do composto do título como um resíduo vítreo tendo uma pureza em ¹H NMR de 95%. Quando o filtrado foi concentrado, 0,9 g de uma resina vítrea foi obtido e, de acordo com o espectro de ¹H NMR, ainda compreendia cerca de 0,45 g (20,3% na teoria) do composto do título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,5 (br, NH), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,18 (d, 6H).

Exemplo 5: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-3-metil-2,6-dioxo-4-

(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida mediante a metilação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino] sulfonila] benzamida - sem catalisador de transferência de fase 1,14 g (9,04 mmol) de sulfato de dimetila e 0,283 g (2,055 mmol) de K_2CO_3 foram adicionados à 2,0 g (4,11 mmol) de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino]sulfonila]benzamida do exemplo 1 em 80 ml de N,N-dimetilformamida e a mistura foi depois agitada em 25°C durante 16 horas. Subseqüentemente, a N,N-dimetilformamida foi extraída por destilação em 30°C e pressão reduzida e o resíduo foi absorvido em cerca de 250 ml de acetato de etila. A mistura de reação foi acidificada com 10% HCl e depois extraída duas vezes com água. A fase orgânica foi secada por $MgSO_4$ e o solvente extraído por destilação para obter 1,95 g do produto bruto. De acordo com 1H NMR e HPLC, a pureza do produto de valor era de 77% (correspondendo a um rendimento de 73%). Para a purificação, 0,92 g deste produto bruto foi cromatografado em sílica gel (coluna de 28 x 4,5 cm) usando de 9/1 a 1/1 ciclo-hexano/acetato de etila para obter quatro frações. A terceira fração (0,58 g; correspondendo à 59% de rendimento isolado) compreendia o produto desejado de valor na forma pura.

Dados de 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 12,2 (NH), 7,8 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,1 (sept, 1 H), 3,5 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H), 2,9 (s, 3 H), 1,2 (d, 6 H)

Exemplo 6: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletila)amino]sulfonila] benzamida mediante a metilação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino] sulfonila] benzamida - com catálise de transferência de fase (com tetraidrofurano e tolueno como a fase orgânica e brometo de tetrabutilamônio como o catalisador de transferência de fase) 12,45 g (0,024 mol) de 2-cloro-5-

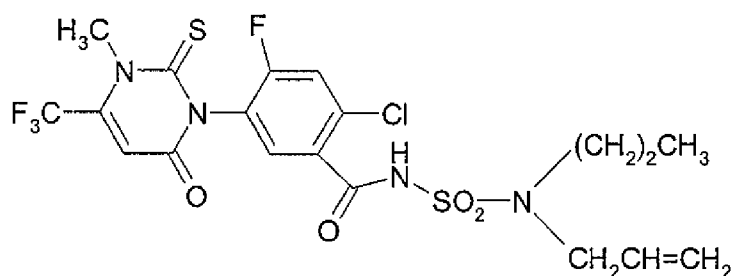
[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1 (2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-
[[metil (1-metiletila) amino] sulfonila] benzamida (93,9%) do exemplo 1
foram adicionados em 25°C a uma mistura de solvente de 135 g de tolueno e
27 g de tetraidrofurano, e a mistura foi depois misturada com uma solução de
5 2,3 g (0,0288 mol) de hidróxido de sódio (50%) em 57,5 g de água. 0,77 g
(0,0024 mol) de brometo de tetrabutilamônio e 3,69 g (0,0293 mol) de sulfato
de dimetila foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação
bifásica foi agitada intensivamente em 25°C durante 23 horas.

Mais tarde, a fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi
10 lavada duas vezes com 100 ml de água cada vez. Após secagem da fase
orgânica combinada, o solvente foi extraído por destilação sob pressão
reduzida para obter 13,8 g de um produto bruto que, de acordo com a HPLC
quantitativa, compreendia 77,5% do composto do título (correspondendo a
um rendimento de 88,9%).

Exemplo 7: Preparação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-3-metil-2,6-dioxo-4-
(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletila)amino]
sulfonila]benzamida mediante a metilação de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-
4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletila)
amino]sulfonila]benzamida - sob catálise de transferência de fase (usando
20 tetraidrofurano e cloreto de metileno como a fase orgânica e iodeto de
tetrabutilamônio como o catalisador de transferência de fase) 5 g (10,3 mmol)
de 2-cloro-5-[3,6-diidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometila)-1(2H)-pirimidinil]-4-
fluoro-N-[[metil(1-metiletila)amino] sulfonila]benzamida do exemplo 1
foram adicionados a uma mistura de solvente de 250 ml de diclorometano e
25 125 ml de tetraidrofurano, e depois a mistura foi misturada com uma solução
de 0,411 g (10,3 mmol) de NaOH em 375 ml de água. 0,38 g (1,03 mmol) de
iodeto de tetrabutilamônio e 1,36 g (10,8 mmol) de sulfato de dimetila foram
adicionados à mistura de reação e a mistura bifásica foi agitada em 1000
revoluções/min durante 14 horas.

A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi concentrada para secar sob pressão reduzida. A purificação cromatográfica em sílica gel foi efetuada da maneira descrita no exemplo 5 para obter 4 frações. Assim que o solvente foi removido, a primeira fração compreendia 0,54 g de uma
 5 mistura que, de acordo com a ^1H NMR, consistia de 90% do produto desejado de valor, e a 2ª fração 2 compreendia 2,4 g do produto de valor tendo uma pureza de $> 95\%$ (rendimento com base em ambas as frações: 56%).

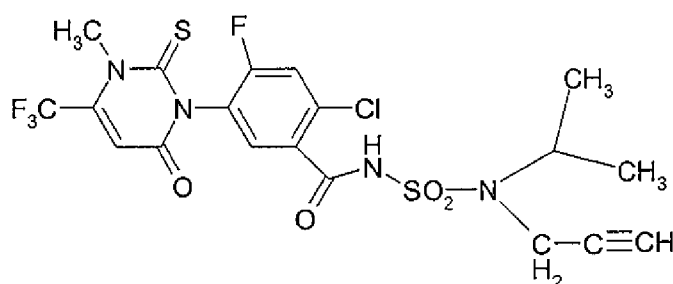
Exemplo 8: 2-Cloro-5-[3,6-diidro-3-metil-4-(trifluorometila)-6-oxo-2-tioxo-1-(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[1-metiletila]propilamino]sulfonila
 10 benzamida



Sob nitrogênio, uma mistura de 30 ml de N,N-dimetilformamida e 50 ml de n-hexano foi aquecida em refluxo com agitação durante 1 hora e o hexano foi subsequenteiramente extraído por destilação em uma temperatura interna de 80 - 90°C. A mistura foi deixada se esfriar para
 15 30°C e 0,75 g (3,828 mmol) de 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila foi adicionado com agitação, a mistura de reação foi esfriada para -20°C e 0,2 g (7,92 mmol) e hidreto de sódio a 95% foi adicionado em 3 partes com agitação para formar um precipitado amarelo. A mistura foi agitada em -15°C durante mais 15 minutos e depois 1,5 g (3,828 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-
 20 5-isotiocianatobenzoila)-N'-alil-(1-propila)sulfamida foi adicionado em -15°C à mistura. Após agitação durante 15 minutos, um solução marro se formou. A agitação depois continuou em -15°C durante 1 hora e depois em 22°C durante 8 horas. A mistura de reação foi despejada com agitação em 100 ml de 1 N ácido clorídrico e a mistura aquosa foi extraída três vezes com éter metil terc-
 25 butílico. As fases orgânicas combinadas foram extraídas novamente com 1 N

ácido clorídrico, depois a fase orgânica foi lavada com água e a fase orgânica foi secada por sulfato de magnésio. Após o agente de secagem ter sido extraído por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em sílica gel (coluna 3 x 20 cm, eluente: diclorometano) e, após o eluato ter sido concentrado sob pressão reduzida, 0,65 g (31,3% na teoria) do composto do título tendo um ponto de fusão de 74 - 75°C foi obtido. De acordo com o espectro de ^1H NMR, uma mistura de rotâmero estava presente em uma relação de 7:3. De acordo com a análise de HPLC, os picos de produto para estes estava em 5,3 e 5,48 minutos tendo 70 e 25 perecentual de área respectivamente.

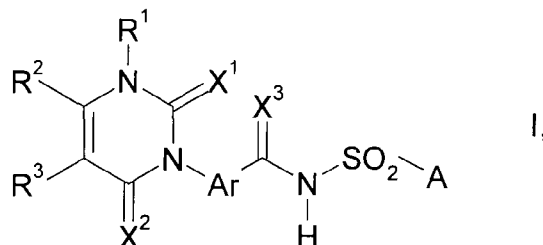
Exemplo 9: 2-Cloro-5- [3,6-diidro-3-metil-4-(trifluorometila)-6-oxo-2-tioxo-1-(2H)-pirimidinila]-4-fluoro-N-[[1-(metiletila)propargilamino]sulfonila] benzamida]



Da maneira descrita no exemplo 8, partindo de 1,0 g de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isotiocianatobenzoila)-N'-propargil-(1-metiletila)sulfamida e 0,61 g (3,078 mmol) de 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila, 0,388 g (28% na teoria) do composto do título foi obtido como uma mistura de rotâmero 6:4 tendo um ponto de fusão de 94 - 105°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos sendo 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I



onde as variáveis são cada um definida como se segue:

5 R^1 é hidrogênio, ciano, amino, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_3 cianoalquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 haloalquinila ou fenil C_1 - C_4 alquila;

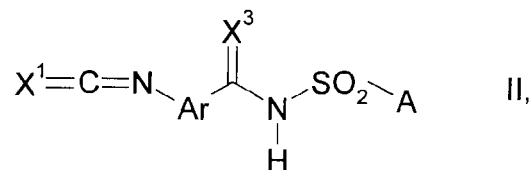
R^2 e R^3 são cada um independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila ou C_3 - C_6 haloalquinila;

X^1 , X^2 e X^3 são cada um independentemente oxigênio ou enxofre;

Ar é fenila, que pode ser mono- ou polissubstituída pelos seguintes grupos: hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila; e

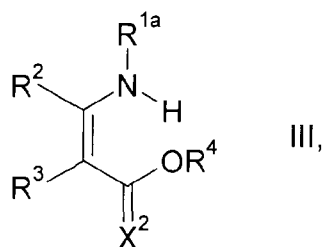
A é um radical derivado de uma amina primária ou secundária ou NH_2 ;

caracterizado pelo fato de que compreende a reação de um iso(tio)cianato de fenila da fórmula II



onde as variáveis X^1 , X^3 , Ar e A são cada uma como definido acima,

com uma enamina da fórmula geral III



onde

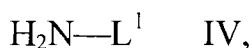
R^{1a} é como definido acima para R^1 com a exceção de amino;

R^2 , R^3 e X^2 são cada um como definido acima; e

R^4 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi- C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alquiltio- C_1 - C_3 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 haloalquinila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_1 - C_6 cianoalquila ou benzila que é em si não substituído ou substituído no anel de fenila por metila, metóxi, metiltio, halogênio, nitro ou ciano;

na presença de 1,8 a 2,6 bases equivalentes por mol de
 10 feniliso(tio)cianatos da fórmula II;

e, se apropriado, em uma outra etapa, a reação do 3-fenil(tio)uracila ou 3-fenilditiouracila resultante da fórmula I onde $R^1 = R^{1a}$, onde R^1 é hidrogênio, com um agente de aminação da fórmula IV



onde L^1 é um grupo de partida nucleofílico

15 para dar 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I onde $R^1 =$ amino.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação é efetuada na presença de uma base que é selecionada de carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso, alcóxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso, hidretos de metal alcalino
 20 e metal alcalino terroso e aminas terciárias.

3. Processo de acordo com cada uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a reação é efetuado em pelo menos um solvente polar aprótico, e o solvente polar aprótico possui um

conteúdo de água de 0 a 0,5% em peso, com base na quantidade total do composto II, composto III e solvente.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende pelo menos 50% em volume de um solvente polar aprótico selecionado de carboxamidas, ésteres carboxílicos, carbonatos, nitrilas e sulfóxidos.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende pelo menos 80% em peso de um solvente polar aprótico.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que de 0,9 a 1,3 mol da enamina da fórmula III são usadas por mol do composto II.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que uma 3-fenil(tio)uracila ou uma 3-fenilditiouracila, onde R^1 é hidrogênio, é preparada e este composto I é subsequente

(A) reagido com um agente de amina da fórmula IV



onde L^1 é um grupo de partida nucleofílicamente deslocável para obter um composto da fórmula I onde

R^1 é amino; e

as variáveis R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Ar e A são cada uma como definido acima; ou

(B) reagido com um agente de alquilação da fórmula V



onde

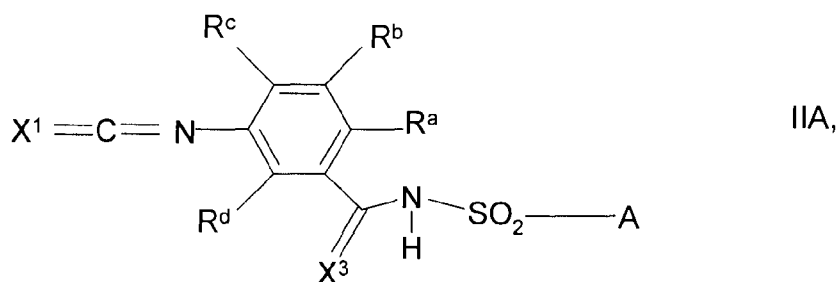
R^{1b} é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila ou C_3 - C_6 haloalquinila; e L^2 é um grupo de partida nucleofílicamente deslocável;

para obter um composto da fórmula I geral onde

R^1 é como definida durante R^{1b} ; e

as variáveis R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Ar e A são cada um como definido acima.

- 5 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o iso(tio)cianato de fenila da fórmula II é descrito pela fórmula IIA



onde

X^1 , X^3 e A são cada um como definido acima e

- 10 R^a , R^b , R^c e R^d são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que, na fórmula IIA,

- 15 R^a é halogênio, ciano ou trifluorometila;
 R^c é hidrogênio ou halogênio; e
 R^b e R^d são cada um hidrogênio.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o radical A é $-NR^5R^6$ onde as variáveis R^5 e R^6 são cada uma definida como se segue:

R^5 e R^6 são cada um independentemente

hidrogênio, C_1 - C_{10} alquila, C_2 - C_{10} alquenila ou C_2 - C_{10} alquinila, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído por um dos seguintes radicais:

- 25 C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alquiltio, CN, NO_2 , formila, C_1 - C_4

alquilcarbonila, C₁-C₄ alcóxicarbonila, C₁-C₄ alquilaminocarbonila, C₁-C₄ dialquilaminocarbonila, C₁-C₄ alquilsulfinila, C₁-C₄ alquilsulfonila, C₃-C₁₀ cicloalquila, heterociclila de 3 a 8 membros tendo de um a três heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR⁷

5 onde R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ alquenila ou C₃-C₆
alquinila,

fenila que pode em si ter 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados de

10 halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ fluoroalquila, C₁-
C₄ alquilocarbonila, trifluorometilsulfonila, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₃
dialquilamino, formila, nitro ou ciano;

C₁-C₁₀ haloalquila, C₂-C₁₀ haloalquenila, C₂-C₁₀ haloalquinila,
C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₁₀ cicloalquenila, heterociclila de 3 a 8 membros
tendo de um a três heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR⁷
15 onde R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ alquenila ou C₃-C₆ alquinila,
fenila ou naftila,

onde C₃-C₈ cicloalquila, C₃-C₁₀ cicloalquenila, heterociclila de 3 a 8 membros, fenila ou naftila, cada uma das quais pode a si mesma ter 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados de halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ fluoroalquila,

C₁-C₄ alquilocarbonila, trifluorometilsulfonila, formila, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₃ dialquilamino, fenóxi, nitro ou ciano; ou

R⁵ e R⁶ juntos formam um heterociclo de nitrogênio de 5 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado que pode ter, como membros do anel, um ou dois grupos de carbonila, grupos de tiocarbonila e/ou um ou dois de outros heteroátomos selecionados de O, S, N e um grupo de NR⁷

onde R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-alquenila ou C₃-C₆-alquinila,

e que pode ser substituído

por C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi e/ou C₁-C₄ haloalquila

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R⁵ e R⁶ são cada um definido como se segue:

R⁵ e R⁶ são cada um independentemente

5 hidrogênio, C₁-C₆-alquila que pode se apropriado carregar um substituinte selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcoxycarbonila, C₁-C₄ alquiltio, C₃-C₈ cicloalquila, furila, tienila, 1,3-dioxolanila e fenila

que pode em si opcionalmente ser substituído por halogênio ou

10 C₁-C₄-alcóxi;

C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila ou fenila

que pode se apropriado carregar 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ fluoroalquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcoxycarbonila, nitro e C₁-C₃

15 dialquilamino;

naftila ou piridila; ou

R⁵ e R⁶ juntos formam um heterociclo de nitrogênio saturado ou insaturado de cinco, seis ou sete membros que pode conter, como um membro do anel, um outro heteroátomo selecionado de N, O e um grupo de

20 NR⁷

onde R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ alquenila ou C₃-C₆ alquinila,

e/ou pode ser substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de C₁-C₄ alquila e C₁-C₄ haloalquila.

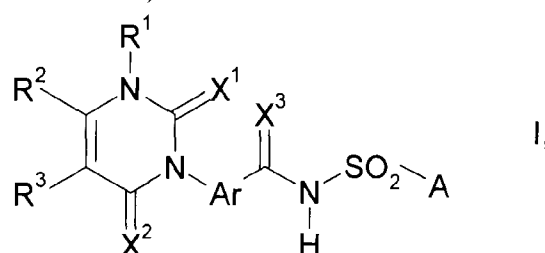
25 12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que X¹, X² e X³ são cada um oxigênio.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio, amino ou C₁-C₄ alquila.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio.

16. Processo para a preparação de compostos sendo 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I, conforme definidos em uma das reivindicações 1 a 15,



onde

10 R^1 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila ou C_3 - C_6 haloalquinila;

R^2 e R^3 são cada um independentemente

hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila ou C_3 - C_6 haloalquinila;

X^1 , X^2 e X^3 são cada um independentemente oxigênio ou enxofre;

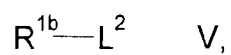
Ar é fenila, que pode ser mono- ou polissubstituída pelos seguintes grupos:

20 hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila; e

A é um radical derivado de uma amina primária ou secundária ou NH_2 ,

25 caracterizado pelo fato de que 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas da fórmula I, onde R^1 é hidrogênio, são reagidas com um

agente de alquilação da fórmula V



onde L^2 é um grupo de partida nucleofilicamente deslocável, e

R^{1b} é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_3 - C_6 alquinila ou C_3 - C_6 haloalquinila.

RESUMO

“PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE 3-FENIL(TIO)URACILAS E 3-FENILDITIOURACILAS”

A invenção diz respeito a um método para a produção de 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas de fórmula (I), mediante a reação de um feniliso(tio)cianato de fórmula (II) com uma enamina de fórmula (III) e opcionalmente a reação em uma etapa adicional da 3-fenil(tio)uracila ou 3-fenilditiouracila de fórmula (I) com $R^1 = R^{1a}$, se R^1 for hidrogênio, com um agente de aminação de fórmula (IV) para dar 3-fenil(tio)uracilas ou 3-fenilditiouracilas de fórmula (I) com $R^1 = \text{amina}$, em que as variáveis R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , Ar, A e L1 são definidas de acordo com a reivindicação 1.