



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 957**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/56** (2006.01)  
**C07D 239/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04803387 .2**  
86 Fecha de presentación : **01.12.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1692115**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Método para la producción de 3-fenil(tio)uracilos y 3-fenilditiouracilos.**

30 Prioridad: **03.12.2003 DE 103 56 474**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Hamprecht, Gerhard;**  
**Puhl, Michael;**  
**Wolf, Bernd;**  
**Keil, Michael;**  
**Reinhard, Robert;**  
**Seitz, Werner y**  
**Mayer, Guido**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

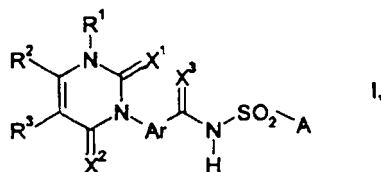
ES 2 295 957 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de 3-fenil(tio)uracilos y 3-fenilditiouracilos.

La presente invención se refiere a un proceso para preparar 3-fenil(tio)-uracilos y 3-fenilditiouracilos de la fórmula



En la cual las variables tienen los siguientes significados:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, amino, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquil de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalkoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenil-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente uno de otro son hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

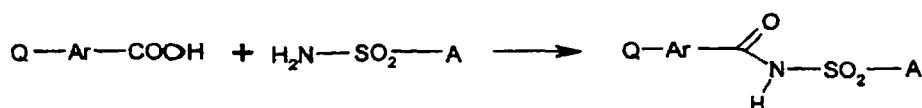
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> independientemente unos de otros significan oxígeno o azufre;

Ar es fenilo que puede estar mono- o polisustituido por los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

A es un radical derivado de una amina primaria o secundaria o NH<sub>2</sub>.

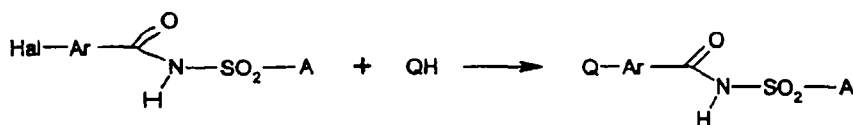
3-Feniluracilos de la fórmula I y los tio- y ditiouracilos correspondientes se conocen en principio a partir de WO 01/83459. Su preparación se efectúa según las enseñanzas indicadas en WO 01/83459 mediante los siguientes procesos A hasta C. En los siguientes esquemas A hasta C, las variables Ar y A son tal como se definen arriba, Hal es halógeno y Q es un radical uracilo, tiouracilo o ditiouracilo opcionalmente sustituido:

(A) condensación de un ácido benzoico sustituido con una diamida sulfúrica sustituida en presencia de N,N-carbonildiimidazol (CDI) o conversión del ácido carboxílico hasta su cloruro ácido y la reacción subsiguiente del cloruro ácido con la diamida sulfúrica de acuerdo con el siguiente esquema A:



Una desventaja de este procedimiento es que el ácido benzoico usado es obtenible sólo a partir del éster precursor mediante la escisión usando tribromuro de boro con la formación correspondiente de sal. Además, el rendimiento de la condensación con diamidas sulfónicas es sólo de entre 16 y 45%. También el desvío por un cloruro ácido preparado previamente conduce a solo 26% de rendimiento de la diamida bensoilsulfúrica deseada, la cual debe liberarse de sus impurezas mediante cromatografía.

(B) Reemplazo de un átomo de halógeno por un radical uracilo, tiouracilo o ditiouracilo según el siguiente esquema B:

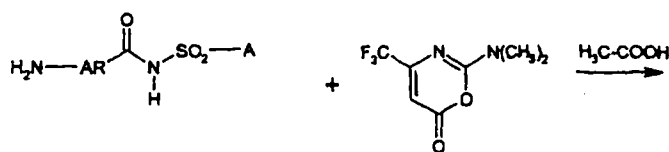


El proceso B tiene la desventaja de que el haloaromático usado primero tiene que prepararse de una manera complicada por reacción de Sandmeyer. Además, la selectividad de la reacción con respecto al radical halógeno es insatisfactoria cuando están presentes otros sustituyentes de halógeno en Ar.

## ES 2 295 957 T3

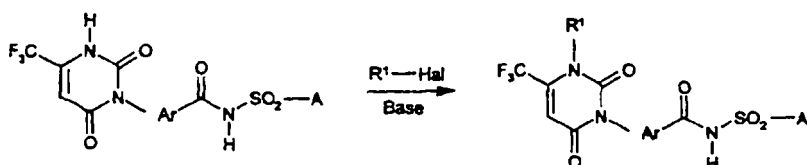
(C) Reacción de un compuesto de anilina con una oxazinona y la subsiguiente alquilación del 3-feniluracilo resultante en presencia de una base según el siguiente esquema C:

5



10

15



20

25

Aquí la variable R<sup>1</sup> tiene los significados mencionados previamente.

30

Es desventajoso que la oxazinona usada primero deba prepararse de una manera costosa e inconveniente mediante reacción de un éster aminocrotónico con cloruro de dialquilcarbamilo y a continuación ciclización con oxiclorigenato de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Este proceso tampoco es suficientemente viable económicamente como una consecuencia de los materiales de partida usados y las etapas de reacción.

35

Se conoce que los 3-feniluracilos pueden prepararse mediante reacción de fenil isocianatos con ésteres aminoalquenocarboxílicos; véase, por ejemplo, EP 0 831 091. Sin embargo, los fenil isocianatos usados en la EP 0 831 091 no tienen un grupo acilsulfonamida.

40

Por otra parte se conoce que los grupos iso(tio)cianato pueden entrar en una multitud de reacciones diferentes con grupos sulfonamida. Por ejemplo, los grupos iso(tio)cianato pueden reaccionar con grupos sulfonamida que llevan un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno para formar sulfonilureas. Por ejemplo, J. Cervello y T. Sastre en *Synthesis* 1990, 221-222, describen la reacción de tosil sulfonamidas con aril isocianatos para formar la N-tosilurea correspondiente.

45

A partir de la US 4,309,209 se conoce que los fenil isocianatos reaccionan con clorometan-(N-metil)sulfonamida (= ClCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>) para formar una 1,2,4-tiadiazolidin-1,1,3-triona.

50

P. Schwenkkras y H.-H. Otto describen en *Arch. Pharm. (Weinheim)* 326, 437 - 441 (1993) la reacción de 3-haloalquil-b-sultamas, es decir sulfonamidas cíclicas, con fenil isocianato para formar compuestos carbamoilo.

55

A partir de la DE 3433391 se conoce la reacción de la sacarina sulfonamida cíclica con acil isocianato para formar derivados de sacarina N-acilados.

60

B. A. Arbuzov, N. N. Zobova y N. R. Fedotava describen en *JZV Akad Nauk SSSR, Ser Khim* 1990, 2874 (traducción inglesa: *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Sciences*, vol. 39, (1990) p. 2610) la N- y O-acilación de sacarina por reacción con un trifluoroacetil isocianato.

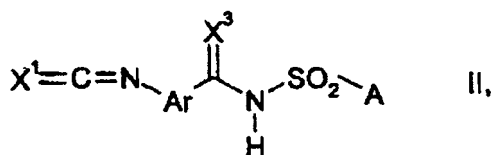
65

Un objeto de la presente invención es suministrar un proceso simple y económicamente viable para preparar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos que permita lograr altos rendimientos y alta pureza del producto de valor.

70

Se encontró de manera sorpresiva que este objetivo se logra mediante un proceso en el cual un fenil iso(tiocianato de la fórmula II

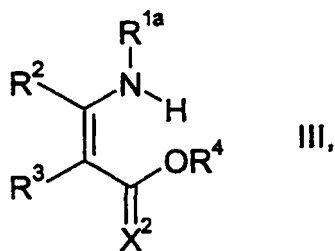
75



80

## ES 2 295 957 T3

en la cual las variables  $X^1$ ,  $X^3$ , Ar y A tienen los significados mencionados previamente, reacciona con una enamina de la fórmula III



15 en la cual

$R^{1a}$  tiene los significados mencionados previamente para  $R^1$  con la exclusión de amino;

$R^2$ ,  $R^3$  y  $X^2$  tienen los significados previamente mencionados; y

$R^4$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_3$  -alquilo de  $C_1-C_3$ , alquiltio de  $C_1-C_3$  -alquilo de  $C_1-C_3$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , haloalqueno de  $C_2-C_6$ , alquino de  $C_3-C_6$ , haloalquino de  $C_3-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , cianoalquilo de  $C_1-C_6$  o benzilo, que además puede ser insustituido o sustituido en el anillo de fenilo por metilo, metoxi, metiltio, halógeno, nitro o ciano, preferiblemente es alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , haloalqueno de  $C_2-C_6$ , alquino de  $C_3-C_6$ , haloalquino de  $C_3-C_6$  o alcoxi de  $C_1-C_3$  -alquilo de  $C_1-C_3$ ; en presencia de 1,8 hasta 2,6 equivalentes base por mol del feniliso (tio) cianato de la fórmula II;

25 y opcionalmente en otro paso, el 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo resultante de la fórmula I con  $R^1=R^{1a}$ , cuando  $R^1$  es hidrógeno, reacciona con un agente de aminación de la fórmula IV



35 Siendo  $L^1$  un grupo saliente, para dar 3-fenil(tio)uracilos o 3-fenilditiouracilos de la fórmula I siendo  $R^1$ = amino.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la producción de los 3-fenil(tio)uracilos o 3-fenilditiouracilos de la fórmula I donde  $R^1=R^{1a}$ , el cual comprende la reacción de un feniliso(tio)cianato de la fórmula II con una enamina de la fórmula III.

Otro objeto de la presente invención es un método para la preparación de los previamente definidos 3-fenil(tio)uracilos o 3-fenilditiouracilos de la fórmula I, en la cual  $R^1$  no representa hidrógeno, según el cual los compuestos I obtenidos del método de la invención, donde  $R^1$  = hidrógeno, reacciona con un agente de aminación o un agente de alquilación.

45 Según el método de la invención se obtienen 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de la fórmula I con rendimientos altos y purzas altas. Esto sorprende en vista del hecho de que el sustrato usado tiene tanto un grupo iso(tio)cianato como también un grupo sulfonamida que pueden reaccionar uno con otro y de esa manera podría haberse esperado una gran cantidad de reacciones secundarias, incluyendo la formación de oligómeros y polímeros.

50 Las partes de moléculas orgánicas especificadas en la definición de los sustituyentes o como radicales en los anillos de fenilo, naftilo o en los heterociclos constituyen, como la definición halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales de grupo, especificando la expresión  $C_n-C_m$  el número posible de átomos de carbono en la parte de la molécula. Todas las cadenas de carbón, es decir todas las partes alquilo, alqueno y alquino, pueden ser de cadena recta o ramificada. Mientras no se indique otra cosa, los sustituyentes halogenados tienen preferiblemente de uno a seis átomos de halógeno idénticos o diferentes. La definición halógeno en cada caso representa flúor, cloro, bromo o yodo.

60 Además, a manera de ejemplo:

- Alquilo de  $C_1-C_4$  es por ejemplo: metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo;

65 - Alquilo de  $C_1-C_{10}$ : un radical de hidrocarburo alifático saturado con 1 hasta 10 átomos de C, por ejemplo alquilo de  $C_1-C_4$ , como se mencionó arriba, así como por ejemplo n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo,

## ES 2 295 957 T3

3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-3-metilpropilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, 1-metilhexilo, 1-etilhexilo, 1-metilheptilo, 1-metiloctilo, 1-metilnonilo;

5 - Alquenilo de  $C_2-C_{10}$ : un radical de hidrocarburo olefínico insaturado una vez con 2 hasta 10 átomos de C, preferiblemente 3 hasta 6 átomos de C, por ejemplo etenilo, prop-2-en-1-ilo (= alilo), prop-1-en-1-ilo, but-1-en-4-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 1-penten-3-ilo, 1-penten-4-ilo, 2-penten-4-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-metilbut-2-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, 1-metil-but-3-en-1-ilo, 2-metil-but-3-en-1-ilo, 3-metil-but-3-en-1-ilo, 1,1-dimetil-prop-2-en-1-ilo, 1,2-dimetil-prop-2-en-1-ilo, 1-etil-prop-2-en-1-ilo, 1-etilprop-1-en-2-ilo, n-hex-1-en-1-ilo, n-hex-2-en-1-ilo, hex-3-en-1-ilo, hex-4-en-1-ilo, hex-5-en-1-ilo, 1-metil-pent-1-ilo, 2-metilpent-1-en-1-ilo, 3-metilpent-1-en-1-ilo, 4-metilpent-1-en-1-ilo, 1-metilpent-2-en-1-ilo, 2-metilpent-2-en-1-ilo, 3-metilpent-2-en-1-ilo, 4-metilpent-2-en-1-ilo, 1-metil-pent-3-en-1-ilo, 2-metil-pent-3-en-1-ilo, 3-metil-pent-3-en-1-ilo, 4-metil-pent-3-en-1-ilo, 1-metil-pent-4-en-1-ilo, 2-metil-pent-4-en-1-ilo, 3-metil-pent-4-en-1-ilo, 4-metil-pent-4-en-1-ilo, 1,1-dimetil-but-2-en-1-ilo, 1,1-dimetil-but-3-en-1-ilo, 1,2-dimetil-but-2-en-1-ilo, 1,2-dimetil-but-3-en-1-ilo, 1,3-dimetil-but-2-en-1-ilo, 1,3-dimetil-but-3-en-1-ilo, 2,2-dimetil-but-3-en-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-en-1-ilo, 2,3-dimetil-but-3-en-1-ilo, 3,3-dimetil-but-2-en-1-ilo, 1-etilbut-2-en-1-ilo, 1-etilbut-3-en-1-ilo, 2-etilbut-2-en-1-ilo, 2-etilbut-3-en-1-ilo, 1,1,2-trimetilprop-2-en-1-ilo, 1-etil-1-metilprop-2-en-1-ilo, 1-etil-2-metilprop-2-en-1-ilo, hept-2-en-1-ilo, oct-2-en-1-ilo, non-2-en-1-ilo, dec-2-en-1-ilo;

20 - Alquinilo de  $C_2-C_{10}$ : un radical de hidrocarburo con 2 hasta 10 átomos de C, preferiblemente 3 hasta 6 átomos de C y un enlace triple, por ejemplo etinilo, prop-2-en-1-ilo (= Propargilo), prop-1-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-1-en-4-ilo, but-2-en-1-ilo, pent-1-en-1-ilo, pent-1-en-3-ilo, pent-1-en-4-ilo, pent-1-en-5-ilo, pent-2-en-1-ilo, pent-2-en-4-ilo, pent-2-en-5-ilo, 3-metilbut-1-en-3-ilo, 3-metilbut-1-en-4-ilo, hex-1-en-3-ilo, hex-1-en-4-ilo, hex-1-en-5-ilo, hex-1-en-6-ilo, hex-2-en-1-ilo, hex-2-en-4-ilo, hex-2-en-5-ilo, hex-2-en-6-ilo, hex-3-en-1-ilo, hex-3-en-2-ilo, 3-metilpent-1-en-3-ilo, 3-metilpent-1-en-4-ilo, 3-metilpent-1-en-5-ilo, 4-metilpent-2-en-4-ilo, 4-metilpent-2-en-5-ilo, hept-2-en-1-ilo, oct-2-en-1-ilo, non-2-en-1-ilo, dec-2-en-1-ilo;

30 - Haloalquilo de  $C_1-C_4$  es: un radical alquilo de  $C_1-C_4$ , como se mencionó arriba, el cual está sustituido parcial o totalmente por flúor, cloro, bromo y/o yodo ; es decir, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropil, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-brometilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo o nonafluorobutilo;

35 - Haloalquilo de  $C_1-C_{10}$ : alquilo de  $C_1-C_{10}$  como se mencionó arriba, donde 1 hasta 6 átomos de hidrógen están sustituidos por átomos de halógeno, preferiblemente por flúor y/o cloro, por ejemplo: haloalquilo de  $C_1-C_4$ , como se mencionó arriba, así como 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-yodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, o 6-yodohexilo;

40 - Haloalquenilo de  $C_2-C_{10}$ : alquenilo de  $C_2-C_{10}$  como se mencionó arriba, donde 1 hasta 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno, preferiblemente por flúor y/o cloro: por ejemplo 2-cloroalilo, 3-cloroalilo, 2,3-dicloroalilo, 3,3-dicloroalilo, 2,3,3-tricloroalilo, 2,3-diclorobut-2-en-1-ilo, 2-bromoalilo, 3-bromoalilo, 2,3-dibromoalilo, 3,3-dibromoalilo, 2,3,3-tribromoalilo o 2,3-dibromobut-2-en-1-ilo;

45 - Haloalquinilo de  $C_2-C_{10}$ : alquinilo de  $C_2-C_{10}$ , como se mencionó arriba, donde 1 hasta 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno, preferiblemente por flúor y/o cloro: por ejemplo 1,1-difluorprop-2-en-1-ilo, 1,1-difluorbut-2-en-1-ilo, 4-fluorbut-2-en-1-ilo, 4-clorobut-2-en-1-ilo, 5-fluoropent-3-en-1-ilo o 6-fluorohex-4-en-1-ilo;

50 - Cianoalquilo de  $C_1-C_{10}$ : alquilo de  $C_1-C_{10}$  sustituido por un grupo CN, por ejemplo cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropilo, 2-cianopropilo, 3-cianopropilo, 1-cianoprop-2-ilo, 2-cianoprop-2-ilo, 1-cianobutilo, 2-cianobutilo, 3-cianobutilo, 4-cianobutilo, 1-cianobut-2-ilo, 2-cianobut-2-ilo, 1-cianobut-3-ilo, 2-cianobut-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 2-ciano-2-metilprop-3-ilo, 3-ciano-2-metilprop-3-ilo, 3-ciano-2,2-dimetilpropilo, 6-cianohex-1-ilo, 7-cianohept-1-ilo, 8-cianooct-1-ilo, 9-cianonon-1-ilo, 10-cianodec-1-ilo;

- Cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ : representa un radical cicloalifático con 3 hasta 10 átomos de C: por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo o ciclodecilo;

60 - Cicloalquenilo de  $C_3-C_{10}$ : representa un radical cicloalifático con 3 hasta 10 átomos de C y un enlace doble: por ejemplo ciclopropen-1-ilo, ciclobuten-1-ilo, ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohepten-1-ilo, cicloocten-1-ilo, ciclonoililo, ciclodecen-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohept-2-en-1-ilo, ciclooct-2-en-1-ilo, ciclonoililo-2-en-1-ilo, ciclodec-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohept-3-en-1-ilo, ciclooct-3-en-1-ilo, ciclooct-4-en-1-ilo, ciclonoililo-3-en-1-ilo, ciclonoililo-4-en-1-ilo, ciclodec-4-en-1-ilo o ciclodec-3-en-1-ilo;

65 - Alquilarbonilo de  $C_1-C_4$ : es un radical alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono enlazado por un grupo carbonilo, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo;

## ES 2 295 957 T3

- (Alquilamino de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo: por ejemplo metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 1-metiletilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, 2-metilpropilaminocarbonilo o 1,1-dimetiletilaminocarbonilo;
- 5 - Di-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo: por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N,N-di-(1-metiletil)aminocarbonilo, N,N-dipropilaminocarbonilo, N,N-dibutilaminocarbonilo, N,N-di-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, N,N-di-(2-metilpropil)aminocarbonilo, N,N-di-(1,1-dimetiletil)-aminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-propilaminocarbonilo, N-metil-N-(1-metiletil)-aminocarbonilo, N-butil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo, N-(1,1-dimetiletil)-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-propilaminocarbonilo, N-etil-N-(1-metiletil)-aminocarbonilo, N-butil-N-etilaminocarbonilo, N-etil-N-(1-metilpropil)aminocarbonilo, N-etil-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo, N-etil-N-(1,1-dimetiletil)-aminocarbonilo, N-(1-metiletil)-N-propilaminocarbonilo, N-butil-N-propilaminocarbonilo, N-(1-metilpropil)-N-propilaminocarbonilo, N-(2-metilpropil)-N-propilaminocarbonilo, N-(1,1-dimetiletil)-N-propilaminocarbonilo, N-butil-N-(1-metiletil)-aminocarbonilo, N-(1-metiletil)-N-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, N-(1-metiletil)-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo, N-(1,1-dimetiletil)-N-(1-metiletil)-aminocarbonilo, N-butil-N-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, N-butil-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo, N-butil-N-(1,1-dimetiletil)-aminocarbonilo, N-(1-metilpropil)-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo, N-(1,1-dimetiletil)-N-(1-metilpropil)-aminocarbonilo o N-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)-aminocarbonilo;
- 10
- 15
- 20 - Alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: es un radical alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono enlazado por un átomo de oxígeno, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi;
- Alcoxycarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: es un radical alcoxi de 1 hasta 4 átomos de C, enlazado por un grupo carbonilo, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-metiletoxicarbonilo, butoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o 1,1-dimetiletoxicarbonilo;
- 25
- Alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (alquilsulfanil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -S-): es un radical alquilo de 1 hasta 4 átomos enlazado por un átomo de azufre, por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio o 1,1-dimetiletiltio;
- 30
- Alquilsulfínulo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)-): por ejemplo metilsulfínulo, etilsulfínulo, propilsulfínulo, 1-metiletilsulfínulo, butilsulfínulo, 1-metilpropilsulfínulo, 2-metilpropilsulfínulo o 1,1-dimetiletilsulfínulo;
- 35
- Alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-): por ejemplo es metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo o 1,1-dimetiletilsulfonilo;
- Fenil-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: por ejemplo es benzilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilprop-1-ilo, 2-fenilprop-1-ilo, 3-fenilprop-1-ilo, 1-fenilbut-1-ilo, 2-fenilbut-1-ilo, 3-fenilbut-1-ilo, 4-fenilbut-1-ilo, 1-fenilbut-2-ilo, 2-fenilbut-2-ilo, 3-fenilbut-2-ilo, 4-fenilbut-2-ilo, 1-(fenilmet)-et-1-ilo, 1-(fenilmetil)-1-(metil)-et-1-ilo o -(fenilmetil)-1-(metil)-prop-1-ilo; preferiblemente benzilo;
- 40
- Heterociclilo de 3 hasta 8 miembros: un radical heterocíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 miembros de anillo, y 1, 2 ó 3 de los miembros de anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre oxígeno, azufre, nitrógeno y de un grupo NR<sup>7</sup> (donde R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Además, el heterociclo puede tener opcionalmente uno o dos grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo en calidad de miembros de anillo. El heterociclo puede estar saturado aromáticamente (heteroarilo) o parcial o totalmente.
- 45

Ejemplos de heterociclos saturados son:

- 50 oxiran-1-ilo, aziridin-1-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-oxazolín-2-ilo, 1,3-oxazolín-3-ilo, 1,3-oxazolín-4-ilo, 1,3-oxazolín-5-ilo, 1,2-oxazolín-2-ilo, 1,2-oxazolín-3-ilo, 1,2-oxazolín-4-ilo, 1,2-oxazolín-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-oxatían-2-ilo, 1,3-oxatían-4-ilo, 1,3-oxatían-5-ilo, 1,3-oxatían-6-ilo, 1,4-oxatían-2-ilo, 1,4-oxatían-3-ilo, morfólin-2-ilo, morfólin-3-ilo, morfólin-4-ilo, hexahidropiridazín-1-ilo, hexahidropiridazín-3-ilo, hexahidropiridazín-4-ilo, hexahidropirimidín-1-ilo, hexahidropirimidín-2-ilo, hexahidropirimidín-4-ilo, hexahidropirimidín-5-ilo, piperazín-1-ilo, piperazín-2-ilo, piperazín-3-ilo, hexahidro-1,3,5-triazín-1-ilo, hexahidro-1,3,5-triazín-2-ilo, oxepán-2-ilo, oxepán-3-ilo, oxepán-4-ilo, tiepán-2-ilo, tiepán-3-ilo, tiepán-4-ilo, 1,3-dioxepán-2-ilo, 1,3-dioxepán-4-ilo, 1,3-dioxepán-5-ilo, 1,3-dioxepán-6-ilo, 1,3-ditiepán-2-ilo, 1,3-ditiepán-4-ilo, 1,3-ditiepán-5-ilo, 1,3-ditiepán-2-ilo, 1,4-dioxepán-2-ilo, 1,4-dioxepán-7-ilo, hexahidroazepín-1-ilo, hexahidroazepín-2-ilo, hexahidroazepín-3-ilo, hexahidroazepín-4-ilo, hexahidro-1,3-diazepín-1-ilo, hexahidro-1,3-diazepín-2-ilo, hexahidro-1,3-diazepín-4-ilo, hexahidro-1,4-diazepín-1-ilo y hexahidro-1,4-diazepín-2-ilo;
- 55
- 60
- 65

## ES 2 295 957 T3

Ejemplos de heterociclos insaturados son:

dihidrofuran-2-ilo, 1,2-oxazolin-3-ilo, 1,2-oxazolin-5-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo;

5

Ejemplos de heterociclilo son los radicales heterocíclicos, aromáticos de 5 y 6 miembros, por ejemplo furilo como 2-furilo y 3-furilo, tienilo como 2-tienilo y 3-tienilo, pirrolilo como 2-pirrolilo y 3-pirrolilo, isoxazolilo como 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo, isotiazolilo como 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo y 5-isotiazolilo, pirazolilo como 3-pirazolilo, 4-pirazolilo y 5-pirazolilo, oxazolilo como 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo, tiazolilo como 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo, imidazolilo como 2-imidazolilo y 4-imidazolil, oxadiazolilo como 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, tiadiazolilo como 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, triazolilo como 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-4-ilo, piridinilo como 2-piridinilo, 3-piridinilo y 4-piridinilo, piridazinilo como 3-piridazinilo y 4-piridazinilo, pirimidinilo como 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo, y además 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo, particularmente piridilo, furanilo y tienilo.

15

En una forma de realización particularmente preferida del método de la invención las variables  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los siguientes significados, respectivamente solos o en combinación,

20

$R^1$  es hidrógeno, amino o alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , en particular hidrógeno, amino, metilo o etilo;

$R_2$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  o haloalquilo de  $C_1$ - $C_4$ , en particular hidrógeno, metilo, difluorometilo, difluorclorometilo o trifluorometilo;

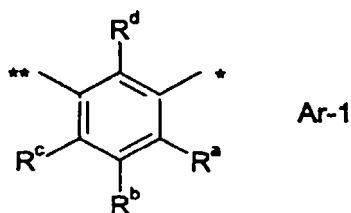
25

$R_3$  es hidrógeno;

En otra forma particularmente preferida de realización del método de invención  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es cada uno oxígeno.

El grupo Ar es preferiblemente un grupo de la fórmula Ar-1

30



40

donde

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  independientemente unos de otros son hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo de  $C_1$ - $C_4$  o ciano;

45

\* indica el enlace de Ar con el grupo  $C(X^3)$ ; y

\*\* indica el enlace de Ar con el átomo de nitrógeno del radical (tio)uracilo, radical de ditiouracilo o del grupo iso(tio)cianato.

50

En una forma particularmente de realización de la invención las variables  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  tienen cada uno los siguientes significados, cada caso solos o en combinación:

$R^a$  es halógeno, ciano o haloalquilo de  $C_1$ - $C_4$ , en particular flúor, cloro, ciano o trifluorometilo;

55

$R^b$ ,  $R^d$  son cada uno hidrógeno;

$R^c$  hidrógeno o halógeno, particularmente flúor, cloro, o hidrógeno.

60

El radical A que se deriva de una amina primaria o secundaria es generalmente un grupo de la fórmula  $-NR^5R^6$ ,

en la cual las variables  $R^5$  y  $R^6$  independientemente unos de otros tienen los siguientes significados:

65

$R^5$ ,  $R^6$  son cada uno hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquenilo de  $C_2$ - $C_{10}$  o alquinilo de  $C_2$ - $C_{10}$ , que pueden estar sustituidos por uno de los siguientes radicales: alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , alquiltio de  $C_1$ - $C_4$ , CN,  $NO_2$ , formilo, alquilcarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alcoxycarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilaminocarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , dialquilaminocarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilsulfínulo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilsulfonilo de  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8 miembros con uno hasta tres heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y de un grupo  $NR^7$ ,

en el cual  $R^7$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_3-C_6$  o alquinilo de  $C_3-C_6$ , fenilo, que por su parte puede tener 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , fluoroalquilo de  $C_1-C_4$ , alquiloxicarbonilo de  $C_1-C_4$ , trifluormetilsulfonilo, alquilamino de  $C_1-C_3$ , dialquilamino de  $C_1-C_3$ , formilo, nitro o ciano; haloalquilo de  $C_1-C_{10}$ , haloalquenilo de  $C_2-C_{10}$ , haloalquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , cicloalquenilo de  $C_3-C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8 miembros con uno hasta tres heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y un grupo  $NR^7$ ,

en el cual  $R^7$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_3-C_6$  o alquinilo de  $C_3-C_6$ , fenilo o naftilo,

en donde cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , cicloalquenil de  $C_3-C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8 miembros, fenilo o naftilo pueden tener por su parte 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , fluoroalquilo de  $C_1-C_4$ , alquiloxicarbonilo de  $C_1-C_4$ , trifluormetilsulfonilo, formilo, alquilamino de  $C_1-C_3$ , dialquilamino de  $C_1-C_3$ , fenoxi, nitro o ciano; o

$R^5$  y  $R^6$  forman juntos un heterociclo de nitrógeno saturado o parcialmente insaturado de 5 hasta 8 miembros que puede tener como miembros de anillo uno o dos grupos carbonilo, grupos tiocarbonilo y/o uno o dos otros heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y un grupo  $NR^7$ ,

en el cual  $R^7$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_3-C_6$  o alquinilo de  $C_3-C_6$ ; y el cual puede sustituirse por alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y/o haloalquilo de  $C_1-C_4$ .

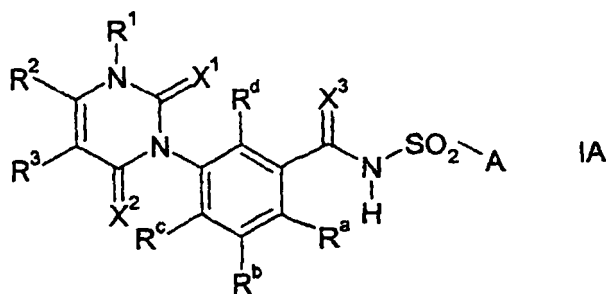
Sustituyentes preferidos  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de entre halógeno, ciano, alcoxi de  $C_1-C_4$ , alcocixarbonilo de  $C_1-C_4$ , alquiltio de  $C_1-C_4$ , cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , fenilo, que por su parte está sustituido por halógeno o alcoxi de  $C_1-C_4$ , furilo, tienilo o 1,3-dioxolanilo.

Sustituyentes preferidos  $R^5$  y  $R^6$  son además alquenilo de  $C_2-C_6$ , alquinilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o fenilo, que está sustituido eventualmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$ , fluoroalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , alcocixarbonilo de  $C_1-C_4$ , nitro o dialquilamino de  $C_1-C_3$ , naftilo o piridilo.

En otra forma de realización preferida  $R^5$  y  $R^6$  forman juntos un heterociclo de nitrógeno de cinco, seis o siete miembros, saturado o insaturado que puede comprender otro heteroátomo seleccionado de N, O, y de un grupo  $NR^7$ , en el cual  $R^7$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_3-C_6$  o alquinilo, en calidad de miembro de anillo y/o puede substituirse por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo de  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ .

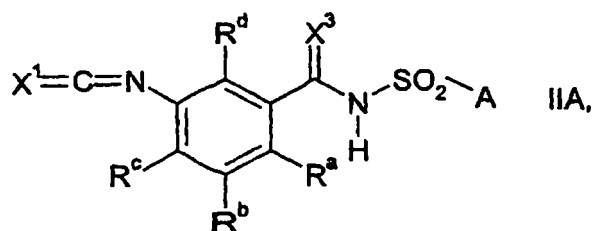
En una forma de realización particularmente preferida del método de la invención, uno de los radicales  $R^5$  o  $R^6$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$  o alquinilo de  $C_2-C_6$  y el otro radical  $R^5$  o  $R^6$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o fenilo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere particularmente a un método para la preparación de los 3-fenil (tio)uracilos o 3-fenilditiouracilos de la fórmula I, en la cual Ar representa Ar-1. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante como IA:



Las variables  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y A tienen los significados mencionados previamente.

El método comprende la conversión de un feniliso(tio)cianato de la fórmula IIA



# ES 2 295 957 T3

En la cual

$X^1$ ,  $X^3$  son cada uno independientemente oxígeno o azufre;

5  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son cada uno, independientemente unos de otros, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ; y

10 A tiene el significado mencionado previamente; y en particular representa un grupo  $NR^5R^6$ , en el cual  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados previamente mencionados, en particular las definiciones especificadas como preferidas o particularmente preferidas.

En particular la presente invención se refiere a un proceso para preparar 3-fenil(tio)uracilos o 3-fenilditiouracilos IA,

15 en la cual A representa  $NR^5R^6$ ; y

las variables  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  independientemente unos de otros, preferiblemente en combinación unos con otros, tienen los siguientes significados:

20  $R^1$  es hidrógeno, amino o alquilo de  $C_1-C_4$ , particularmente hidrógeno, amino, metilo o etilo;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ , particularmente hidrógeno, metilo, difluorometilo, difluorclorometilo o trifluorometilo;

25  $R^3$  es hidrógeno;

$R^a$  es halógeno, ciano o haloalquilo de  $C_1-C_4$ , particularmente flúor, cloro, ciano o trifluorometilo;

30  $R^b$ ,  $R^d$  son cada uno hidrógeno;

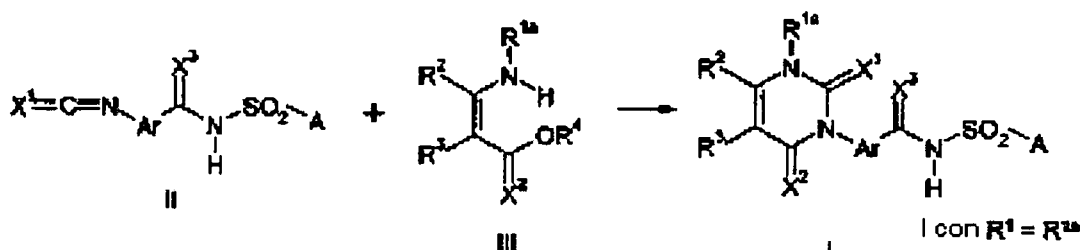
$R^c$  es hidrógeno o halógeno, particularmente flúor, cloro o hidrógeno;

$X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno oxígeno.

35 El método de la invención comprende la reacción de un feniliso(tio)-cianato de la fórmula II con una enamina de la fórmula III para dar 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilos de la fórmula I con  $R^1=R^{1a}$ ; y opcionalmente en otro paso la reacción del 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo resultantes de la fórmula I con  $R^1=R^{1a}$ , cuando  $R^1$  representa hidrógeno, con un agente de aminación de la fórmula IV para dar 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo de la fórmula I con  $R^1=Amino$ :

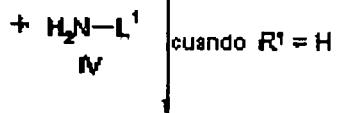
40

45

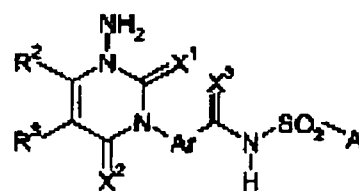


50

55



60



65

I con  $R^1 = NH_2$

## ES 2 295 957 T3

Normalmente, la enamina III reacciona con el feniliso(tio)cianato II en presencia de una base.

En calidad de base se toman en consideración todas las bases orgánicas e inorgánicas usuales.

5 Las bases inorgánicas adecuadas comprenden, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino y alcalino térreo, como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidruros de metal alcalino o alcalino térreo como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio.

10 Bases orgánicas adecuadas comprenden alcoholatos de metal alcalino y alcalino térreo como metilato de litio, metilato de sodio, metilato de potasio, metilato de calcio, etilato de litio, etilato de sodio, etilato de potasio, etilato de calcio, n-propilato o iso-propilato de sodio, n-propilato o iso-propilato de potasio, n-butilato de sodio, iso-butilato, sec-butilato o terc-butilato de sodio, n-butilato, iso-butilato, sec-butilato o terc-butilato de potasio, n-pentilato, iso-pentilato, sec-pentilato o terc-pentilato de sodio, n-pentilato, iso-pentilato, sec-pentilato o terc-pentilato de potasio (=terc-amilato), aminas terciarias como tributilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo  
15 [4.3.0]-non-5-eno (DBN) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO).

También son adecuadas como bases compuestos litio-orgánico tales como n-butil-litio, sec-butil-litio, fenil-litio así como amidas de metal alcalino como litiodiisopropilamida y sodio(bis(trimetilsilil))amida. Además, son adecuados el fluoruro de cesio y los hidróxidos de metal alcalino y alcalino térreo como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio. Las bases preferidas son alcoholatos de metal alcalino, particularmente alcoholato de litio, sodio y potasio de los alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> mencionados arriba, los hidruros de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino y bases amidinas, ya mencionados.

20 En una forma particularmente preferida del método de la invención se usa hidruro de sodio o metilato de potasio en calidad de base.

Normalmente se usan 1,8 hasta 2,6 equivalentes de base por mol del feniliso(tio)cianato de la fórmula II.

30 La enamina de la fórmula III puede usarse en una cantidad sub-estequiométrica, equimolar o sobre-estequiométrica con respecto al feniliso(tio)cianato de la fórmula II. Normalmente se usa de 0,9 hasta 1,3 mol, preferiblemente 0,95 hasta 1,15 mol, de enamina de la fórmula III por mol del feniliso(tio)cianato.

35 La reacción de un feniliso(tio)cianato de la fórmula II con la enamina de la fórmula III se efectúa usualmente en un solvente o diluyente. Para este propósito son útiles todos los solventes inertes orgánicos o las mezclas de solventes. Dependiendo del rango de temperatura, para estas reacciones los solventes usados son hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarburos clorados como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenceno, 1,2-, 1,3- o 1,4-diclorobenceno, éteres como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, glicoléteres dimetilglicoléter, dietilglicoléter, dietilenglicoldimetiléter, ésteres como acetato de metilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, isobutirato de metilo, acetato de isobutilo, carbonatos como dimetilcarbonato, dietilcarbonato y etilencarbonato, amidas de ácido carboxílico como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, nitrohidrocarburos como nitrobenzoceno, tetraalquilureas como tetraetilurea, tetrabutilurea, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo, sulfa-óxidos como dimetilsulfo-óxido o también mezclas de los solventes mencionados. Siempre que la base tenga propiedades solventes, como en el caso de la piridina y de la tributilamina, al base o una mezcla de la base con uno de solventes previamente mencionados pueden usarse también como el solvente o diluyente para la reacción de II con III.

45 Se prefiere particularmente un sistema solvente polar aprótico que también comprende mezclas de diferentes solventes polares apróticos y mezclas de diferentes solventes polares apróticos con solventes apolares apróticos. La proporción de solvente aprótico polar en un sistema solvente así es de al menos 50% en volumen, preferiblemnte al menos de 75% en volumen, en particular al menos 85% en volumen, Los solventes polares apróticos preferidos son las mencionadas N,N-dimetilamide de ácidos carboxílicos alifáticos de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, N-metil-lactamas como N-metilpirrolidona, carbonatos como dimetilcarbonato, dietilcarbonato y etilencarbonato, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo, sulfa-óxidos como dimetilsulfo-óxido, éteres cíclicos como tetrahidrofurano y dioxano, ésteres como acetato de etilo, acetato de n-butilo o mezclas de los mismos y de los cuales se prefieren las dimetilcarboxamidas.

50 En una forma preferida de realización se usa al menos un solvente polar aprótico como único sistema solvente (más de 99% en volumen con base en el volumen total), por ejemplo una mezcla de N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano. En otra forma preferida de realización de la invención se usa un sistema solvente que además del sistema polar aprótico, particularmente además del solvente polar aprótico preferido, comprende 0,5 hasta 25% en volumen de al menos un solvente apolar aprótico, particularmente de al menos un hidrocarburo aromático o alifático, especialmente tolueno o hexano. Por consiguiente, la proporción de solvente polar aprótico en esta mezcla es de 75,0 hasta 99,5% en volumen. Los solventes apolares apróticos preferidos son hidrocarburos alifáticos como n-hexano, isohexano (mezcla de hexano comercial), n-heptano, decano, éter de petróleo, hidrocarburos cicloalifáticos como ciclohexano e hidrocarburos aromáticos como tolueno, benceno o xileno.

## ES 2 295 957 T3

Las investigaciones han mostrado que el rendimiento del producto de valor I se perjudica por la presencia de trazas de agua en la mezcla de reacción. En una realización preferida del proceso de la invención se secan los materiales usados hasta que el contenido de agua en el solvente polar aprótico no es más de 0,5% en peso, frecuentemente no más de 0,2% en peso, preferiblemente no más de 0,05% en peso y en particular no más de 0,02% en peso, de agua con respecto a la cantidad total de reactante II, del reactante III y el solvente. La determinación cuantitativa de agua puede efectuarse químicamente, por ejemplo mediante titulación Kart-Fischer, o físicamente por determinación de la constante dieléctrica, por ejemplo; o por HPLC cuantitativa.

En una forma preferida de realización el método de la invención comprende por lo tanto también un pre-tratamiento del solvente o diluyente y/o de los reactantes para secar los químicos usados. Los procesos para secar solventes se conocen por la persona técnica en el campo de la síntesis orgánica, por ejemplo usando agentes de secado.

Un método preferido comprende el secamiento mediante secado azeotrópico, las sustancia a secarse se adiciona mezclando con un químico que forma un azeotropo con agua (agente solvente adicional o azeotrópico) y se retira a continuación el azeotropo acuoso por medio de destilación. Típicamente, el agente azeotrópico es un agente orgánico. Ejemplo de éste son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano o hexano, cloroaromáticos tales como clorobenceno y ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos alifáticos tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo.

En una forma preferida de realización, la enamina III se pone inicialmente con el solvente o diluyente polar aprótico, por ejemplo N,N-dimetilformamida. Después se adicionan 20 hasta 200% en volumen, preferiblemente 50 hasta 150% en volumen y particularmente 80 hasta 130% en volumen, con respecto al solvente o diluyente polar aprótico, de un agente azeotrópico adecuado para este propósito y la mezcla se seca azeotrópicamente. El tiempo de secado requerido naturalmente depende del contenido de agua de las sustancias usadas, del tamaño de la fórmula y del aparato usado y puede determinarse mediante métodos rutinarios por parte de personas técnicas en la materia. Finalmente, la enamina III reacciona con el feniliso(tio)cianato II de la manera como se describe de aquí en adelante.

En el proceso según la invención, los reactantes y reactivos pueden combinarse en principio en cualquier orden; es decir, los reactantes y la base pueden introducirse simultáneamente por separado o sucesivamente. En todas las variantes del proceso se prefiere hacer reaccionar la enamina III, la base y/o el feniliso(tio)cianato II diluido en uno de los solventes o mezclas de solventes arriba mencionados.

Ventajosamente, se pone inicialmente la enamina III y se adiciona la base a la mezcla de reacción mezclando, revolviendo por ejemplo. La temperatura de reacción al adicionar la base se controla según la reactividad de la base usada. Normalmente, la temperatura se encuentra en un rango desde -20°C hasta 80°C. Ventajosamente, se continúa revolviendo a la misma temperatura o a temperatura más alta hasta completar la reacción. Los tiempos de reacción requeridos pueden determinarse por aquellos versados en la materia con la ayuda de métodos rutinarios.

Ventajosamente, se adiciona la base a la enamina III. En general, la adición de la base se efectúa bajo control de temperatura. Por ejemplo, los hidruros de metal alcalino o alcalino térreo se adicionan a la enamina III, preferiblemente dentro de un rango de temperaturas desde -20°C hasta 20°C y se revuelve dentro de este rango de temperatura hasta completar la desprotonización de la enamina. Cuando se usan carbonatos de metal alcalino o alcalino térreo, la base se adiciona a la enamina III generalmente a temperaturas no mayores de 50°C, particularmente no más de 45°C, por ejemplo en el rango de 20°C hasta 50°C y se continúa revolviendo a temperaturas hasta 80°C, por ejemplo a 35 hasta 80°C. Al usar alcoholatos de metal alcalino y alcalino térreo la adición de base se efectúa particularmente a temperaturas de -20°C hasta 50°C, ventajosamente a -15°C hasta 20°C y se continúa revolviendo a temperaturas de -10°C hasta 80°C. Luego, se adiciona el feniliso(tio)cianato II y se completa la reacción.

Obviamente, en el caso de que se usen alcóxidos o carbonatos de metal alcalino o alcalino térreo, la base puede usarse en un solvente polar secado, luego se adiciona la enamina III en uno de los solventes polares secados o mezclas de solventes, arriba mencionados, o puede secarse azeotrópicamente tal como se describió arriba y luego se adiciona el feniliso(tio)cianato II. De manera alternativo los compuestos II y III pueden ponerse inicialmente como una mezcla en uno de los solventes polares secados o mezclas de solventes arriba mencionados y a continuación se adiciona la base en uno de los solventes o mezclas de solventes secados arriba mencionados. En otra variante del proceso según la invención, se pone la base inicialmente en el solvente secado o mezcla de solventes secados arriba mencionados y luego se adiciona una mezcla de los compuestos II y III en uno de los solventes secados o mezclas de solventes arriba mencionados.

La reacción se realiza preferiblemente de tal manera que la base se adiciona a la enamina de la fórmula III en uno de los solventes o mezclas de solventes arriba mencionados. Después de revolver continuamente se adiciona el feniliso(tio)cianato II en uno de los solventes o mezclas de solventes ya mencionados y se deja que continúe la reacción.

La temperatura de reacción para la reacción del feniliso(tio)cianato II con la enamina III en presencia de una base se encuentra generalmente en un rango desde -20 hasta 80°C.

Cuando se usan hidruros de metal alcalino o alcalino térreo en calidad de base, generalmente se adiciona el feniliso(tio)cianato II a una temperatura de -20°C hasta 20°C, preferiblemente -5 hasta 10°C a la mezcla de base y enamina III y se continúa revolviendo a temperaturas de hasta 50°C, por ejemplo de 20 hasta 50°C.

## ES 2 295 957 T3

Cuando se usan alcóxidos de metal alcalino y alcalino térreo se adiciona usualmente el feniliso(tio)cianato II a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta  $20^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente  $-15^{\circ}\text{C}$  hasta  $10^{\circ}\text{C}$  a la mezcla de base y enamina III y continúa revolviéndose a temperaturas de hasta  $80^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo de 0 hasta  $80^{\circ}\text{C}$ .

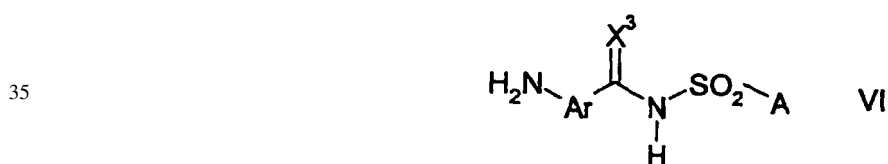
5 Al usar carbonatos de metal alcalino y alcalino térreo se adiciona típicamente el feniliso(tio)cianato II a la mezcla de base y enamina III a temperaturas hasta  $50^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo 20 hasta  $50^{\circ}\text{C}$  y hasta completar la reacción continúa revolviéndose después a temperaturas de hasta  $80^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo 20 hasta  $80^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente 40 hasta  $80^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción requerido para alcanzar la conversión deseada puede determinarse mediante métodos rutinarios por parte de aquellos versados en la materia.

10 La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica y también a presión reducida o a presión elevada, de manera continua o en lotes. En general es ventajoso llevar a cabo la reacción bajo una atmósfera de gas protector, tal como el nitrógeno.

15 El procesamiento para recuperar el producto final puede efectuarse mediante procesos acostumbrados para este propósito. Con este fin se ajustará la mezcla de reacción básica a un pH de  $\leq 4$ , particularmente  $\leq 2$ , adicionando ácido y la cristalización o precipitación del compuesto I se efectúa por adición de agua. La adición de ácido y agua pueden efectuarse simultáneamente, por ejemplo adicionando un ácido acuoso diluido. En principio, la mezcla de reacción pueden procesarse también por extracción acuosa por ejemplo dividiendo, por ejemplo, la mezcla de reacción alcalina después de neutralizarla, en agua y solvente orgánico inmiscible con agua y a continuación aislando el compuesto I de la fase orgánica. Estos métodos pueden seguirse mediante otros pasos de purificación, por ejemplo precipitación, cristalización y /o pasos de extracción.

25 Las enaminas de la fórmula III requeridas como reactantes para llevar a cabo el proceso de la invención son compuestos conocidos y/o pueden prepararse en analogía a los procesos conocidos (por ejemplo A. Lutz, A. y S. Troto, J. of Heterocyclic Chem. 1972, 9, 3, 513-522).

30 Los feniliso(tio)cianatos de la fórmula II así como los procesos para su preparación son el objeto de la solicitud alemana de patente anterior 102 50 614.0, cuyo contenido divulgado se incorpora por referencia. Este proceso comprende la reacción de un compuesto VI,



40 En la cual  $X^3$ , Ar y A son cada uno tal como se definió arriba con un agente fosgenante como fosgeno, tiofosgeno o difosgeno, con alto rendimiento y pureza.

45 La reacción del compuesto VI con el agente fosgenante se efectúa usualmente en un solvente orgánico inerte. En calidad de solventes para estas reacciones, dependiendo del rango de temperaturas, se usan hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenceno, 1,2-, 1,3- o 1,4-diclorobenceno, éteres como 1,4-dioxano, anisol, glicoléteres como dimetilglicoléter, dietilglicoléter, dietilenglicoldimetiléter, ésteres como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, isobutirato de metilo, acetato de isobutilo, amidas de ácido carboxílico como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, carbonatos como dimetilcarbonato, dietilcarbonato, etilencarbonato, nitrohidrocarburos como nitrobenzoceno, tetraalquilureas con tetraetilurea, tetrabutilurea, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo o también mezclas de solventes individuales.

55 Al usar fosgeno se prefiere usar un solvente que haya sido liberado esencialmente de impurezas próticas tales como agua y alcoholes. Sin embargo, cuando se preparan isotiociantos también es posible en analogía a Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de química orgánica), 4. edición, vol. IX, p. 875, llevar a cabo la reacción de II con tiofosgeno en un sistema bifásico compuesto de agua y un solvente orgánico inmiscible con agua o sino también en agua.

60 La temperatura de reacción generalmente no excede  $180^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente  $120^{\circ}\text{C}$  y particularmente  $100^{\circ}\text{C}$  y en general es de al menos  $40^{\circ}\text{C}$  y preferiblemente al menos de  $50^{\circ}\text{C}$ . Con frecuencia se procede de tal modo que se adicione al menos la mayoría del agente fosgenante a una temperatura baja, por ejemplo en el rango de 0 hasta  $40^{\circ}\text{C}$ , particularmente 10 hasta  $40^{\circ}\text{C}$  y especialmente 20 hasta  $30^{\circ}\text{C}$  y durante o después de completar la adición se calienta a una temperatura en el rango de 40 hasta  $180^{\circ}\text{C}$ , particularmente 50 hasta  $120^{\circ}\text{C}$  y especialmente 70 hasta  $100^{\circ}\text{C}$  hasta que se complete la conversión.

65 En general se usan desde 0,9 hasta 2, preferiblemente 0,95 hasta 1,5, particularmente preferible 0,98 hasta 1,09 de equivalentes molares de agente fosgenante por mol del compuesto VI.

Opcionalmente, la conversión de VI se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases útiles son, por ejemplo, compuestos inorgánicos básicos, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o alcalino térreo, hidrocarbonatos o carbonatos. Sin embargo, la reacción puede llevarse a cabo también en presencia de una base orgánica, por ejemplo de una amina terciaria tal como trietilamina, tri-n-propilamina, N-etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina, a-, b-, g-picolina, 2,4-, 2,6-lutidina, N-metilpirrolidina, dimetilnilina, N,N-dimetilciclohexilamina, quinolina o acridina. La base puede usarse en una cantidad (calculada como equivalente de base) de manera sub-estequiométrica, sobre-estequiométrica o equimolar, con respecto al compuesto VI. Por mol del compuesto VI generalmente se usa desde 0,01 hasta 6 mol, preferiblemente 0,1 hasta 3 mol de base.

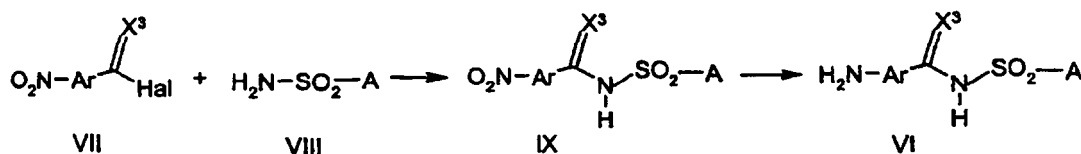
En otra forma de realización del método se realiza la reacción en presencia de cloruro de hidrógeno. La cantidad de cloruro de hidrógeno es entonces típicamente desde 0,9 hasta 5,0 mol, preferiblemente de 1,0 hasta 2,5 mol y particularmente de 1,0 hasta 1,2 mol de cloruro de hidrógeno por mol del compuesto VI. De esta manera se procede de tal modo que primero se introduce la cantidad mencionada de cloruro de hidrógeno gaseoso a una solución o suspensión del compuesto VI en uno de los solventes ya mencionados, o se adiciona una solución de cloruro de hidrógeno en un solvente, luego se adiciona el agente fosgenante de la manera descrita arriba y luego se continúa la reacción de la manera descrita arriba. El cloruro de hidrógeno se introduce habitualmente a temperaturas entre 10°C y 60°C, preferiblemente a 20 hasta 30°C.

Cuando el proceso se lleva a cabo en presencia de cloruro de hidrógeno puede usarse carbón activado como catalizador. De manera conveniente la cantidad de carbón activado es de 1 hasta 10% en peso, preferiblemente 1 hasta 3% en peso con respecto al compuesto VI.

Los compuestos de la fórmula general VI se conocen también a partir de la solicitud alemana de patente previa DE 102 50 614.0. Los compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse de una manera similar a los procesos conocidos para preparar anilinas.

Los compuestos de anilina de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 1, haciendo reaccionar inicialmente un compuesto aroilo de la fórmula VII con una diamida sulfúrica VIII en una reacción de condensación para dar un diamida N-aroilsulfúrico de la fórmula general IX y a continuación reduciendo la diamida N-aroilsulfúrico IX para dar el compuesto VI.

Esquema 1



En el esquema 1 las variables A, Ar y X<sup>3</sup> tienen los significados mencionados previamente. La condensación de compuestos de aroilo de la fórmula general VII con diamidas sulfúricas de la fórmula general VIII para dar las benzoilsulfamidas correspondientes de la fórmula general IX se basa en procesos conocidos, por ejemplo como se describe en la WO 01/83459, p. 31-35, en la PCT/EP 03/05126, cuyo contenido de divulgación se incorpora por referencia.

La reducción del nitro-compuesto IX hasta la anilina VI se logra, por ejemplo, con hidrógeno nascente. Para esto, se hace reaccionar el nitro-compuesto IX con un ácido de Brønsted en presencia de un metal no noble. Metales no nobles son, por su naturaleza, aquellos que se liberan de un ácido de Brønsted con el desarrollo de hidrógeno. Los metales de tal tipo tienen generalmente un potencial estándar de < 0 V y en particular menos que o igual a -0,1 V, por ejemplo en el rango de -0,1 hasta -1,0 V (en solución acuosa ácida a 15°C y 1 bar). Ejemplos de metales adecuados son Zn, Fe y Sn, particularmente Fe. En calidad de ácidos para este propósito se consideran tanto los ácidos minerales inorgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido, como las mezclas de ácido inorgánico y un solvente inerte, por ejemplo HCL gaseoso en un éter o un alcohol o en una mezcla de los mismos, o ácidos carboxílicos orgánicos, convenientemente ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico.

Como agente de reducción se toman en cuenta además también los hidruros de metal e hidruros de semimetales como hidruro de aluminio y los hidruros derivados del mismo como hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutylaluminio, hidruro de boro como diborano y boranos derivados del mismo como hidruro de sodio-boro o boranato de litio. Para esto, el nitro-compuesto IX se pone en contacto en un solvente inerte con el hidruro metálico complejo a 10 hasta 65°C, ventajosamente 20 hasta 50°C.

Otro agente reductor adecuado para la conversión del compuesto IX al compuesto VI es hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de metales de transición o compuestos de metales de transición, en particular del octavo grupo de transición.

## ES 2 295 957 T3

La reducción del compuesto IX hasta el compuesto VI puede efectuarse también con sulfuro de sodio, ventajosamente en solución amoniacal acuosa, en presencia de cloruro de amonio de acuerdo con el proceso descrito en Org. Syn., Coll. Vol., 3, 82 (1955).

5 Los compuestos aroilo VII usados en el esquema 1 son obtenibles mediante procesos del estado de la técnica o pueden prepararse con base en procesos conocidos, por ejemplo de acuerdo con US 6,251,829, EP 415 641, EP 908 457, EP 1176133 y WO 01/087872.

10 El proceso de la invención permite la preparación del producto de valor I con altos rendimientos y pureza excelente, de modo que no se requieren procesos de purificación complicados. El proceso según la invención puede efectuarse de una manera más simple y más económicamente viable que los procesos conocidos del estado de la técnica. Cuando la reacción se lleva a cabo con una enamina III donde R<sup>1a</sup> es, por ejemplo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, particularmente metilo, se obtienen directamente con alto rendimiento y pureza los compuestos descritos en WO 01/83459.

15 Otro objeto de la invención es la reacción de los compuestos I obtenidos según el método de la invención cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno con

(A) un agente de aminación de la fórmula IV



en la cual

25 L<sup>1</sup> es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, preferiblemente halógeno, hidrosulfatos, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfoniloxi, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi o feniloxi,

30 donde el anillo de fenilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, particularmente preferible halógeno, hidrosulfato, alquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilsulfoniloxi, p-toluolsulfoniloxi, p-clorofenilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi, o p-nitrofenilsulfoniloxi, particularmente preferible cloro, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi;

35 obteniéndose un compuesto de la fórmula I, en la cual las variables R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Ar y A son cada uno como se definen arriba y tienen preferiblemente las definiciones preferidas y R<sup>1</sup> es amino, o con

(B) un agente de alquilación de la fórmula V



en la cual

45 R<sup>1b</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, muy preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

50 L<sup>2</sup> es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, preferiblemente halógeno, hidrosulfato, alquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilsulfoniloxi,

55 en el cual el anillo de fenilo está mono- o polisustituido con halógeno, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, particularmente preferible es halógeno, hidrosulfato, alquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, p-clorofenilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi, o p-nitrofenilsulfoniloxi,

particularmente preferible cloro, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi;

60 obteniéndose un compuesto de la fórmula general I, en la cual las variables R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Ar y A que tienen los significados mencionados y preferiblemente los significados preferidos y R<sup>1</sup> tiene los significados mencionados para R<sup>1b</sup>.

65 El método para alquilación o aminación del compuesto I con R<sup>1</sup> es sorprendente en tanto que habría sido esperada la formación de las N-alquilsulfonamidas correspondientes o las mezclas de N-alquilsulfonamidas o N-alquil(tio)uracilos sustituidos o ditiouracilos. Es conocido que las diamidas sulfúricas se someten a alquilación de manera sencilla con diésteres sulfúricos o ésteres arenosulfúricos en presencia de una base; véase, por ejemplo, R. Sowada, J. Prakt.

## ES 2 295 957 T3

Chem. 25, 88 (1964). En el caso de diamidas sulfúricas trisustituidas se conoce la formación de diamidas sulfúricas tetrasustituidas, véase B. Unterhalt, E. Seebach, Arch. Pharm. 314, 51 (1981). También pueden alquilarse las diamidas sulfúricas en las que la función amida ya lleva un radical acilo, véase K. C. C. Bancroft *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 15, 1521 (1978); A. Martínez *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (21), 3133 (1999). La persona versada en la materia habría  
5 esperado por consiguiente, como consecuencia de la fácil capacidad de alquilación de la cadena lateral de sulfamida, la alquilación preferencial sobre el átomo de nitrógeno de la sulfonamida o al menos la formación de productos di-  
alquilados.

La introducción del grupo amino al anillo de (tio)uracilo o anillo de ditiouracilo se logra sorprendentemente en  
10 analogía a procesos conocidos para introducir el grupo amino sobre el nitrógeno de uracilo. Tales procesos se descri-  
ben, por ejemplo, en la DE 196 52431 cuyo contenido de divulgación sobre afinación electrofílica se incorpora a ésta  
totalmente a manera de referencia. Los reactantes adecuados de aminación de la fórmula IV incluyen, por ejemplo, 1-  
aminoxí-2,4-dinitrobenceno o O-mesitilensulfonilhidroxilamina.

Opcionalmente, la reacción se efectúa en presencia de una base. Las bases tomadas en consideración son todas  
15 las bases orgánicas e inorgánicas usuales. Bases adecuadas son, por ejemplo, las bases mencionadas en conexión con  
la preparación del compuesto I por reacción de II con III. Las bases preferidas son los alcóxidos de metal alcalino,  
en particular alcóxidos de sodio, litio o potasio, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de litio,  
metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-  
20 propóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonatos de metal  
alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o aminas terciarias,  
en particular bases de amidina tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. En general, el compuesto I, donde R<sup>1</sup> =  
hidrógeno y la base se usan en cantidades aproximadamente equimolares.

La reacción del compuesto I cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno con un reactante de aminación de la fórmula IV se efectúa  
25 normalmente en un solvente, mezcla de solventes, orgánico inerte. Los solventes preferidos para este propósito son  
nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo, cetonas como acetona y metilacetona, carbonatos como  
dimetilcarbonato, dietilcarbonato y etilencarbonato y amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y  
N-metilpirrolidona. También son adecuados los solventes orgánicos que tienen un carácter básico, por ejemplo las  
30 aminas terciarias ya mencionadas tales como trialquilaminas y compuestos de piridina.

Por lo general, la reacción se lleva a cabo a temperaturas desde 0 hasta 80°C, preferiblemente entre 10 y 60°C. Para  
este propósito el compuesto I cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno y el reactante de aminación de la fórmula IV se usan generalmente  
35 en cantidades aproximadamente equimolares. Sin embargo, también es posible usar uno de los componentes en un  
exceso mayor, en cuyo caso el exceso es preferiblemente no mayor de 50% en mol, con respecto al componente  
presente en déficit.

El procesamiento de la mezcla resultante de reacción se efectúa por métodos conocidos, mediante procesamiento  
40 de extracción acuosa, por ejemplo. De esta manera pueden prepararse fenil(tio)uracilos y fenilditiouracilos I cuando  
R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub> de una manera simple y económicamente viable.

En otra variante del proceso de la invención, la enamina de la fórmula III cuando R<sup>1a</sup> = hidrógeno se hace reaccionar  
inicialmente en presencia de un exceso de base con el feniliso(tio)cianato de la fórmula II sin aislar o purificar el  
45 compuesto I cuando donde R<sup>1</sup> = hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se adiciona mezclando con un agente de  
aminación de la fórmula general IV, de modo que se obtiene directamente el compuesto I donde R<sup>1</sup> = amino.

La N-alquilación del compuesto I sobre el átomo libre de nitrógeno de (tio)uracilo se logra de una manera que  
es conocida de por sí para los uracilos haciendo reaccionar el compuesto I donde R<sup>1</sup> = hidrógeno con un agente de  
50 alquilación R<sup>1b</sup>-L<sup>2</sup> (V), tal como se describe, por ejemplo, en la US 4,943,309, cuyo contenido de divulgación sobre  
alquilación se incorpora totalmente a manera de referencia.

Ejemplos de un grupo adecuado saliente desplazable nucleofílicamente L<sup>2</sup> son haluros, preferiblemente cloruro,  
bromuro o yoduro, sulfatos, fenilsulfoniloxi, en los cuales el radical fenilo está sustituido opcionalmente una o más  
55 veces con halógeno, nitro o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como fenilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, p-clorofenilsulfoniloxi,  
p-bromofenilsulfoniloxi

o p-nitrofenilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como metilsulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como  
trifluormetilsulfoniloxi.

60 R<sup>1b</sup> representa preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Así, los agentes de alquilación preferidos son alquilhaluros de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di- alquil(de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfatos, alquil de C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>- fenilsulfonatos, en los cuales el radical fenilo está opcionalmente mono- o bi-sustituido con halógeno, nitro o  
alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Agentes alquilantes particularmente preferidos son agentes metilantes o agentes etilantes, tales como  
65 dimetilsulfato, dietilsulfato, metilioduro, etilioduro, metilbromuro, metilcloruro, etilbromuro, etilcloruro, éster metilo  
o etilo de ácido sulfónico - alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los ésteres metilo o etilo de los ácidos fenilsulfónicos previamente  
mencionados. Un agente de metilación muy preferido es el dimetilsulfato.

## ES 2 295 957 T3

En el proceso de la invención, el agente alquilante puede usarse ya sea en una cantidad equimolar, con respecto al compuesto I, o en una cantidad sub-estequiométrica o cantidad sobre-estequiométrica. Usualmente se usa al menos una cantidad equimolar del agente alquilante V con respecto al compuesto I. Las proporciones molares en las que se usa el compuesto I cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno con respecto al agente alquilante V están generalmente en el rango de 1:1 hasta 1:3, preferiblemente 1:1 hasta 1:1,3 para la proporción entre el compuesto I y el agente alquilante V.

Usualmente, la alquilación se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases útiles son en principio todos los compuestos capaces de deprotonizar el átomo de nitrógeno de la lactama. Las bases adecuadas son, por ejemplo, las bases mencionadas en relación con la preparación del compuesto I mediante reacción de II con III. La base se selecciona preferiblemente de hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio, óxidos de metal alcalino y de metal alcalino térreo como óxido de calcio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalino térreo como el carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de cinc o carbonato de bario. En una realización particularmente preferida del proceso de la invención, la base usada es hidróxido de sodio o carbonato de potasio.

La base puede usarse en cantidad sub-estequiométrica, super-estequiométrica o equimolar, con respecto al compuesto I. Se prefiere usar al menos una cantidad equimolar de la base, con respecto al compuesto I. La cantidad de base no es mayor de 1,3 mol con respecto a 1 mol del compuesto I.

La reacción de los compuestos I cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno con el agente alquilante de la fórmula V se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un solvente. Los solventes útiles para estas reacciones son, dependiendo del rango de temperaturas, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarburos alifáticos y aromáticos clorados tales como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenceno, 1,2-, 1,3- ó 1,4-diclorobenceno, clorotoluenos, diclorotoluenos, dialquiléteres de cadena abierta tales como dialquiléter como dietiléter, di-n-propiléter, di-n-isopropiléter, metil-terc-butiléter, éteres cíclicos como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, anisol, glicoléteres como dimetilglicoléter, dietilglicoléter, dietilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldietiléter, alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisopropilcetona, metilisobutilcetona, butanona, carbonatos como dietilcarbonato y etilencarbonato, N,N-dialquilamidas como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, N-alquil-lactamas como N-metilpirrolidona, sulfa-óxidos como dimetilsulfo-óxido, tetraalquilureas como tetrametilurea, tetraetilurea, tetrabutilureas, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea o mezclas de estos solventes. Como solventes se prefieren N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona, diclorometano, tetrahydrofurano, tolueno o mezclas de estos solventes.

Preferiblemente se lleva a cabo la alquilación del compuesto I a temperaturas entre -5°C y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 0°C y 80°C y particularmente a temperaturas entre 20°C y 50°C. El tiempo de reacción puede determinarse por la persona técnica de una manera usual de por sí mediante métodos rutinarios tales como cromatografía de capa fina o HPLC.

La adición del compuesto I, el agente de alquilación V y la base puede efectuarse por separado, simultáneamente o sucesivamente.

Ventajosamente, el proceso de múltiples etapas para preparar el compuesto I cuando R<sup>1</sup> ≠ hidrógeno también puede llevarse a cabo como una reacción de un solo recipiente. La reacción del feniliso(tio)cianato de la fórmula II con la enamina de la fórmula III cuando R<sup>1a</sup> = hidrógeno en presencia de un exceso de base da lugar inicialmente a la sal de uracilo la cual a continuación reacciona con el agente alquilante sin aislamiento o purificación. Después, la reacción se conduce hasta completarse dentro del rango especificado de temperatura.

En otra variante del proceso de la invención la reacción también puede llevarse a cabo en un sistema acuoso de múltiples fases, preferiblemente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, tales como sales de amonio cuaternario o sales de fosfonio. Las sales de amonio cuaternario adecuadas comprenden cloruros, bromuros, fluoruros o tetrafluoroboratos de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amonio o tetrafluoroboratos tales como cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamoniumbromuro, yoduro de tetrabutilamonio, tetrafluoroborato de tetrabutilamono, cloruros, bromuros o fluoruros de N-benziltrialquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-amonio, como cloruro de benziltrialamonio, preferiblemente bromuro de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilamonio. Sales de fosfonio adecuadas son por ejemplo el cloruro o bromuro de tetrafenilfosfonio o cloruro o bromuro de tetraalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-fosfonio como bromuro de tetrabutilfosfonio. Normalmente, se usa el catalizador de transferencia de fase en una cantidad de hasta 20% molares, preferiblemente entre 1 y 15% molares y particularmente entre 2 y 12% molares, con respecto al compuesto I cuando R<sup>1</sup> = hidrógeno.

El sistema de múltiples fases comprende una fase acuosa y al menos una fase líquida orgánica. Además, en el transcurso de la reacción también se dan fases sólidas. La fase acuosa es preferiblemente una solución de hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o metal alcalino térreo en agua. Con respecto a hidróxidos o carbonatos adecuados de metal alcalino o alcalino térreo se hace referencia a lo que había sido declarado antes. Se prefiere particularmente usar hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino térreo, especialmente hidróxido de sodio. Para la fase orgánica se prefieren hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres cíclicos o de cadena abierta o mezclas de los mismos, y se hace referencia a lo que ya se había dicho con respecto a los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres cíclicos o de cadena abierta. En una forma

## ES 2 295 957 T3

preferida de realización del proceso de la invención el sistema de múltiples fases consiste de hidróxido de sodio acuoso, como la fase acuosa, y de tolueno y tetrahidrofurano o diclorometano y tetrahidrofurano, como la fase orgánica.

Al usar un sistema de múltiples fases el compuesto I puede ponerse inicialmente, por ejemplo, en uno de los solventes orgánicos, o mezclas de solventes, antes mencionados. Después, la solución acuosa de la base, el agente alquilante y el catalizador de transferencia de fase se adicionan mezclándose y la conversión se completa dentro del rango de temperatura mencionado.

La reacción puede llevarse a cabo continuamente o por lotes a presión atmosférica, presión reducida o a presión elevada, opcionalmente en un gas inerte.

La mezcla de reacción puede procesarse para recuperar el producto meta I mediante métodos habituales para este propósito. En general, el solvente usado se retira mediante procesos habituales, por ejemplo mediante destilación. El compuesto meta I puede recogerse en un solvente orgánico inmiscible con agua, cualquier impureza puede extraerse con agua, acidificarse opcionalmente y el compuesto meta I puede secarse y el solvente se retira a presión reducida. Para mayor purificación pueden emplearse los procesos habituales tales como cristalización, precipitación o cromatografía. Cuando se usa un sistema bifásico se efectúa generalmente el procesamiento mediante extracción.

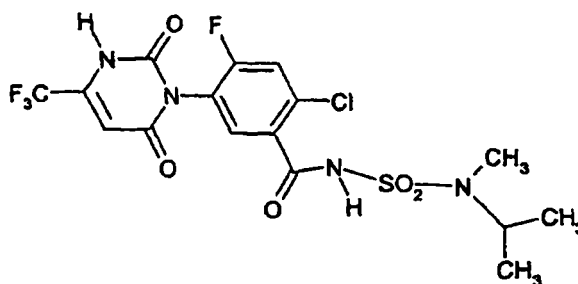
Los compuestos de la fórmula I, en la cual uno de los radicales  $X^1$ ,  $X^2$  o  $X^3$  o cada uno de los radicales  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es oxígeno, pueden convertirse mediante métodos conocidos en compuestos de la fórmula general I, en la cual uno de los radicales  $X^1$ ,  $X^2$  o  $X^3$  o cada uno de los radicales  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es azufre, por tratamiento con agentes azufrantes. Ejemplos de agentes azufrantes adecuados son sulfuros organofosforados tales como el reactivo de Lawesson, sulfuros organoestánicos o sulfuros de fósforo (V) (véase también J. March, *Advanced Organic Synthesis*, 2.edición, Wiley Interscience 1985, p. 794 y la bibliografía citada allí). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente o en sustancia. Los solventes adecuados con los solventes inertes ya mencionados y también solventes básicos como piridina y similares. La temperatura requerida para la reacción está generalmente por encima de la temperatura ambiente y está particularmente en el rango de 50 a 200°C. Cuando la reacción de la enamina III se lleva a cabo con un isotiocianato II en el cual el radical  $X^1$  es azufre, se obtienen directamente los 2-tioxouracilos en los que  $X^1 =$  azufre.

El compuesto de la invención proporciona compuestos uracilo de la fórmula I con buenos rendimientos totales y con alta pureza. además, es menos complicado que los procesos del estado de la técnica.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

### Ejemplo 1

*Preparación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil) amino]sulfonil]-benzamida usando hidruro de sodio como base*



Bajo nitrógeno se revuelve una mezcla de 1,70 g (9,29 mmol) de etil 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato en 20 ml de N,N-dimetilformamida y 20 ml de n-hexano por 40 minutos en un separador de agua bajo reflujo. Después se retira el n-hexano a presión reducida, se enfría la mezcla restante a 5 hasta 8°C y se adicionan revolviendo en 5 porciones 0,8 g (20 mmol) de hidruro de sodio al 60% (en aceite mineral). Después de revolver por otros 15 minutos se adiciona revolviendo a la solución amarillenta una solución de 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluor-5-isocianatobenzilo)-N'-metil-(1-metiletil)sulfamida en 10 ml de tetrahidrofurano y se revolvió por dos horas 2 en último lugar a 22°C.

La mezcla de reacción se adicionó mezclando con 2,0 g (33 mmol) de ácido acético glacial y 80 ml de agua. Después de revolver por 40 minutos se utilizó la cristalización. Para completar la cristalización se ajustó el pH a 2 usando ácido clorhídrico concentrado y después se adicionaron otros 40 ml de agua. El precipitado resultante ligeramente amarillento, finamente cristalino se filtró succionando y se lavó con agua y hexano. Después de secar en cloruro de metileno sobre sulfato de sodio, el solvente se concentró hasta el secado a presión reducido para obtener 3,9 g (100% de la teoría) del compuesto del título con un punto de fusión de 233 - 236°C (descomposición). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)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).

## Ejemplo 2

*Producción de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil) amino]sulfonil]-benzamida usando metóxido de potasio como base*

5 De la manera descrita en el ejemplo 1, se trataron 1,70 g (9,29 mmol) de etil 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato en 20 ml de N,N-dimetilformamida con n-hexano. Después la mezcla restante se enfrió a -12°C y se adicionaron revolviendo en una porción 1,47 g (19,9 mmol) de metóxido de potasio al 95%. La mezcla se revolvió por 15 minutos a -15°C. A la solución amarillenta se adicionó, revolviendo, en el transcurso de 10 minutos -10°C hasta -15°C una solución de 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluor-5-isocianatobenzoil)-N'-metil-(1-metiletil)sulfamida en 10 ml de tetrahidrofurano y se revolvió por 3 horas a -10°C hasta -12°C. Se investigó la mezcla de reacción por medio de cromatografía de capa delgada y se estableció que durante las últimas dos horas no se había efectuado cambio alguno en la composición de la mezcla de reacción.

15 Para el procesamiento de la mezcla de reacción se adicionaron mezclando 2,0 g (33 mmol) de ácido acético glacial y 120 ml de agua, la mezcla de reacción acuosa se ajustó a un pH de 2 usando ácido clorhídrico concentrado y el sólido precipitado se filtró usando succión. Para un secado más rápido se disolvió el precipitado húmedo en diclorometano con la adición de metanol al 5% en peso y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se separó la fase orgánica. Después de secarse sobre sulfato de sodio y concentrarse al vacío se obtuvieron 3,16 g (81% de la teoría) del compuesto del título con un punto de fusión de 230 - 233°C (descomposición). Según el análisis de HPLC el compuesto era 98,2% puro (columna de HPLC: 250 x 4 mm, RP 18 LiChrosfer, 100 (5 μm) Merck, fase móvil: acetonitrilo/agua 60/40% en volumen por 1 minuto, después 80/20% en volumen por 7 minutos y finalmente 60/40% en volumen; velocidad de flujo: 1 ml/min, UV 254 nm, RT: 1,26 minutos.

## 25 Ejemplo 3

*Producción de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil) amino]sulfonil]-benzamida, método usando carbonato de potasio como base*

30 Bajo nitrógeno se calentó una mezcla de 3,3 g (23,8 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de N,N-dimetilformamida y 25 ml de n-hexano revolviendo 30 minutos en el separador de agua a una temperatura interna de 70°C en reflujo. La mezcla se dejó enfriar a 40°C y se adicionaron luego 1,7 g (9,29 mmol) de etil 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonato, la mezcla se calentó otros 30 minutos en reflujo y se retiró el n-hexano a presión reducida. Revolviendo a 22°C se adicionaron a la mezcla resultante de color ligeramente rojizo 2,8 g (8,0 mmol) de N-(2-cloro-4-fluor-5-isocianatobenzoil)-N'-metil-(1-metiletil)sulfamida en 10 ml de tetrahidrofurano y se revolvió por 30 minutos a 22°C y después por 90 minutos a 50 hasta 55°C. Se investigó la mezcla de reacción con HPLC en las condiciones descritas en el ejemplo 2 y se estableció que una muestra de la mezcla de reacción contenía concentrada al vacío de 45% de la teoría del compuesto del título con TR = 1,26 minutos.

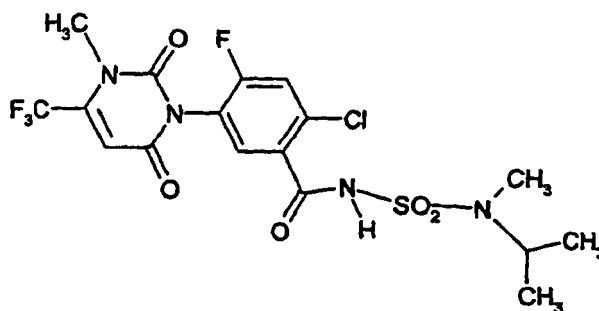
## 40 Ejemplo 4

*Preparación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil) amino]sulfonil]-benzamida mediante reacción de etil N-(2-Cloro-4-fluor-5-isocianatobenzoil)-N'-metil-(1-metiletil)sulfamida con 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato*

45

50

55



60 En nitrógeno se revolviéron 0,99 g (5,021 mmol) de etil 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato en 25 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de n-pentano por 45 minutos en el separador de agua en reflujo. Después se destiló el n-pentano hasta una temperatura interna de 70°C. Se dejó enfriar la mezcla a 40°C y luego se adicionaron 1,13 g de (10,043 mmol) de terc-butóxido de potasio en tres porciones revolviendo a una temperatura de hasta 45°C en el transcurso de 15 minutos para producir una solución color rojo-marrón. Después de revolver a 40°C por 20 minutos se dejó enfriar la mezcla y luego se adicionaron 1,55 g (4,419 mmol) de N-(2-cloro-4-fluor-5-isocianatobenzoil)-N'-metil-(1-metiletil)sulfamida a -15°C hasta -10°C en el transcurso de 2 minutos. Se revolvió 30 minutos a -10°C, se dejó calentar la mezcla de reacción a 22°C y continuó revolviéndose aún por 30 minutos.

65

## ES 2 295 957 T3

Enfriando suavemente se acidificó la mezcla de reacción resultante a 20 - 22°C con 0,46 g (12,553 mmol) de ácido clorhídrico de 4 N en 3,1 ml de dioxano y se concentró la mezcla al vacío. El residuo resultante se dividió en una mezcla de solventes de 100 ml de metil-terc.-butiléter y 100 ml de agua. La fase orgánica se retiró, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de una columna preparada Alltech (10 g/60 ml) y se concentró al vacío hasta secar. El residuo resultante se revolvió a 0°C en metil-terc.-butiléter por 0,5 h a 0°C, se extrajo, se lavó con metil-terc.-butiléter y se secó al vacío, obteniéndose 0,97 g (41,6% de la teoría) del compuesto del título como un residuo viscoso con una pureza <sup>1</sup>H-NMR de 95%. Cuando el filtrado se concentró se obtuvieron 0,9 g de una resina tipo vidrio y que contenía aún alrededor 0,45 g (20,3% de la teoría) del compuesto del título según el espectro de <sup>1</sup>H-NMR. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,5 (br, NH), 7,63 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (m, 1 H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,18 (d, 6H).

### Ejemplo 5

*Preparación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida mediante metilación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida - sin catálisis de transferencia de fase*

A 2,0 g (4,11 mmol) de la 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]benzamida del ejemplo 1 en 80 ml de N,N-dimetilformamida se adicionaron 1,14 g (9,04 mmol) de dimetilsulfato y 0,283 g (2,055 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se revolvió luego por 16 horas a 25°C. A continuación se destiló a 30°C y presión reducida la N,N-dimetilformamida y se llevó a aproximadamente 250 ml de etilacetato. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl al 10% y se extrajo después dos veces con agua. Se secó la fase orgánica por MgSO<sub>4</sub> y se destiló el solvente obteniéndose 1,95 g del producto crudo. La pureza del producto de valor alcanzó 77% según <sup>1</sup>H-NMR y HPLC (corresponde a un rendimiento de 73%). Para purificación se cromatografiaron 0,92 g de este producto crudo sobre gel de sílice (columna 28 x 4,5 cm) con ciclohexano/etil acetato para obtener cuatro fracciones. La tercera fracción (0,58 g; corresponde a 59% de rendimiento aislado) comprendió el producto deseado de valor en forma pura.

Datos de <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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)

### Ejemplo 6

*Producción de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida por medio de metilación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida - bajo catálisis de transferencia de fase (con tetrahydrofurano y tolueno como fase orgánica y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase)*

A una mezcla de solvente de 135 g de tolueno y 27 g de tetrahydrofurano se adicionaron a 25°C 12,45 g (0,024 mol) de la 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]benzamida (al 93,9%) del ejemplo 1 y se adicionó la mezcla mezclando la mezcla con una solución de 2,3 g (0,0288 mol) de hidróxido de sodio (al 50%) en 57,5 g de agua. A la mezcla de reacción se adicionaron 0,77 g (0,0024 mol) de bromuro de tetrabutilamonio y 3,69 g (0,0293 mol) de dimetilsulfato. La mezcla de reacción bifásica se revolvió por 23 horas intensamente a 25°C.

Después se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica dos veces cada vez con 10 ml de agua. Después del secado de la fase orgánica combinada se destiló el solvente a presión reducida para obtener 13,8 g de un producto crudo que, según la HPLC cuantitativa, contenía 77,5% del compuesto del título (correspondiente a un rendimiento de 88,9%).

### Ejemplo 7

*Producción de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida mediante metilación de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]-benzamida - bajo catálisis de transferencia de fase (usando tetrahydrofurano y cloruro de metileno como fase orgánica y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase)*

A una mezcla de solventes de 250 ml de diclorometano y 125 ml de tetrahydrofurano se adicionaron 5 g (10,3 mmol) de la 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonil]benzamida del ejemplo 1 y se mezcló después con una solución de 0,411 g (10,3 mmol) NaOH en 375 ml de agua. A la mezcla de reacción se adicionaron 0,38 g (1,03 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio y 1,36 g (10,8 mmol) de dimetilsulfato y se revolvió la mezcla bi-fásica por 14 horas a 1000 revoluciones/minuto.

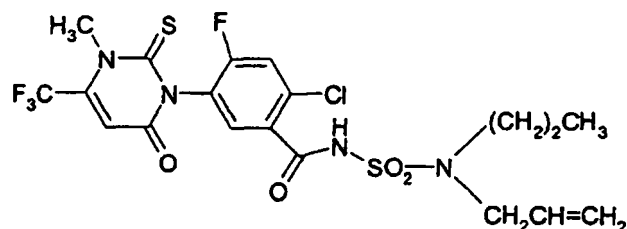
La fase acuosa se separó y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta secar. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice se efectuó de la manera descrita en el ejemplo 5, obteniéndose 4 fracciones. Después de retirar el solvente, la primera fracción contenía 0,54 g de una mezcla que, según <sup>1</sup>H-NMR, se componía en un 90% del

## ES 2 295 957 T3

producto de valor y la segunda fracción contenía 2,4 g del producto de valor con una pureza > 95% (rendimiento con respecto a ambas fracciones: 56%).

### Ejemplo 8

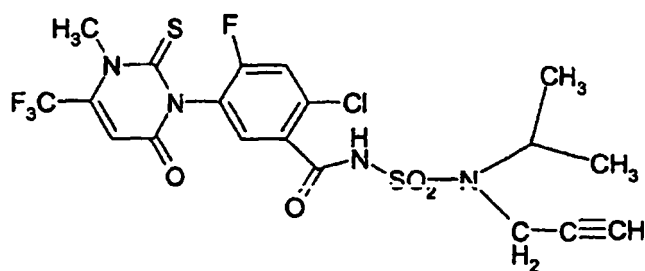
2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-4-(trifluormetil)-6-oxo-2-tioxo-1-(2H)-pirimidinil]-4-flúor N-[[1-(metiletil)-propilamino]sulfonil]-benzamida



En nitrógeno se calentó una mezcla de 30 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de n-hexano revolviendo por una hora con reflujo y se destiló a continuación el hexano a una temperatura interna de 80 - 90°C. Se dejó enfriar a 30°C y se adicionaron revolviendo 0,75 g (3,828 mmol) de etil 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato, se enfrió la mezcla de reacción a -20°C y se adicionaron revolviendo 0,2 g (7,92 mmol) de hidruro de sodio al 95% en tres porciones, formándose un precipitado amarillo. La mezcla se revolvió a aún por 15 minutos a -15°C y luego se adicionaron a la mezcla a -15°C 1,5 g (3,828 mmol) de N-(2-cloro-4-fluor-5-isotiocianatobenzoil)-N'-alil-(1-propil)sulfamida. Después de revolver por 15 minutos se formó una solución de color marrón. Se revolvió una hora más a -15°C y después se continuó revolviendo 8 horas a 22°C. La mezcla de reacción se vertió revolviendo en 100 ml de ácido clorhídrico de 1 N y se hizo extracción de la mezcla acuosa tres veces con metil-terc.-butil éter. Se hizo de nuevo extracción de las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico de 1N, luego se lavó la fase orgánica con agua y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Después de haber filtrado el agente de secado se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía flash (o de columna rápida) sobre gel de sílice (columna de 3 x 20 cm, agente eluyente: diclorometano) y después de concentrar el eluato al vacío se obtuvieron 0,65 g (31,3% de la teoría) del compuesto del título con un punto de fusión de 74 - 75°C. Según el espectro de <sup>1</sup>H-NMR estaba presente una mezcla de rotámeros en una proporción de 7:3. Según el análisis de HPLC los picos del producto para éstos estuvieron en 5,3 y 5,48 minutos con 70 ó 25 por ciento de área, respectivamente.

### Ejemplo 9

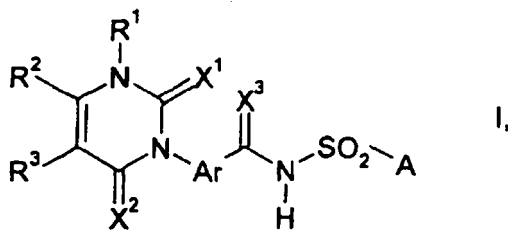
2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-4-(trifluormetil)-6-oxo-2-tioxo-1-(2H)-pirimidin]-4-fluor N-[[1-(metiletil)l-propargilamino]sulfonil]-benzamida



De la manera descrita en el ejemplo 8 a partir de 1,0 g de N-(2-cloro-4-fluor-5-isotiocianatobenzoil)-N'-propargil-(1-metiletil)sulfamida y 0,61 g (3,078 mmol) de etil 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato se obtuvieron 0,388 g (28% de la teoría) del compuesto del título como una mezcla de rotámeros 6:4 con un punto de fusión de 94 -105°C.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo de la fórmula I



15 En la cual las variables tienen los siguientes significados:

18  $R^1$  es hidrógeno, ciano, amino, alquilo de  $C_1-C_6$ , cianoalquilo de  $C_1-C_3$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , haloalcoxi de  $C_1-C_6$ , cicloalquil de  $C_3-C_7$ ,  $C_2-C_6$ -alquenoilo, haloalquenoilo de  $C_2-C_6$ , alquinoilo de  $C_3-C_6$ , haloalquinoilo de  $C_3-C_6$  o fenil- alquilo de  $C_1-C_4$ ;

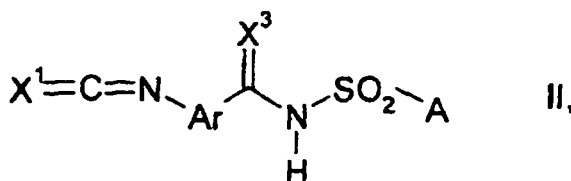
22  $R^2$  y  $R^3$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , alquenoilo de  $C_2-C_6$ , haloalquenoilo de  $C_2-C_6$ , alquinoilo de  $C_3-C_6$  o haloalquinoilo de  $C_3-C_6$ ;

25  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son, independientemente unos de otros, oxígeno o azufre;

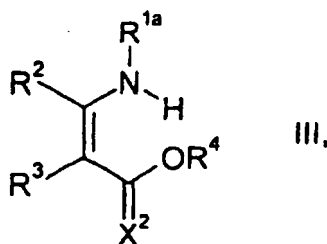
28 Ar es fenilo que puede sustituirse uno o varias veces por los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ; y

32 A es un radical derivado de una amina primaria o secundaria o  $NH_2$ ;

el cual comprende la reacción de un feniliso(tio)cianato de la fórmula II



45 en la cual las variables  $X^1$ ,  $X^3$ , Ar y A tienen los significados ya mencionados, con una enamina de la fórmula III



55 en la cual

$R^{1a}$  tiene los significados ya mencionados para  $R^1$  con la excepción de amino;

60  $R^2$ ,  $R^3$  y  $X^2$  tienen los significados ya mencionados; y

63  $R^4$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_3$ - alquilo de  $C_1-C_3$ , alquiltio de  $C_1-C_3$ - alquilo de  $C_1-C_3$ , alquenoilo de  $C_2-C_6$ , haloalquenoilo de  $C_2-C_6$ , alquinoilo de  $C_3-C_6$ , haloalquinoilo de  $C_3-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , cianoalquilo de  $C_1-C_6$  o bencilo, que por su parte no está sustituido o sustituido en el anillo de fenilo por metilo, metoxi, metiltio, halógeno, nitro o ciano;

65 en presencia de 1,8 hasta 2,6 equivalentes de base por mol de feniliso(tio)-cianato de la fórmula II;

## ES 2 295 957 T3

y opcionalmente en otro paso la reacción del 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo resultante de la fórmula I cuando  $R^1=R^{1a}$ , si  $R^1$  representa hidrógeno, con un agente de aminación de la fórmula IV

5



10

en la cual  $L^1$  representa un grupo saliente desplazable nucleófilo, para producir

3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo de la fórmula I cuando  $R^1=Amino$ .

15

2. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción se efectúa en presencia de una base que se selecciona de entre carbonatos de metal alcalino y alcalino térreo, alcoholatos de metal alcalino y alcalino térreo, hidruros de metal alcalino y alcalino térreo y aminas terciarias.

20

3. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la reacción se efectúa en al menos un solvente aprótico, polar y el solvente polar aprótico tiene un contenido de agua de 0 hasta 0,5% en peso, con respecto a la cantidad total del compuesto II, compuesto III y solvente.

4. Proceso según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el solvente comprende al menos 50% en volumen de un solvente polar aprótico seleccionado de entre amidas de ácido carboxílico, ésteres de ácido carboxílico, carbonatos, nitrilos y sulfo-óxidos.

25

5. Proceso según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el solvente comprende al menos 80% en peso de un solvente polar aprótico.

30

6. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se emplea 0,9 hasta 1,3 mol de la enamina de la fórmula III por mol del compuesto II.

7. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se prepara un 3-fenil(tio)uracilo o un 3-fenilditiouracilo, en los cuales  $R^1$  es igual a hidrógeno y este compuesto I reacciona después

35

(A) con un agente de aminación de la fórmula IV

40



en la cual

45

$L^1$  representa un grupo saliente nucleófilo desplazable, obteniéndose un compuesto de la fórmula I en la cual

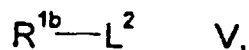
$R^1$  representa amino; y

las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Ar y A tienen los significados ya mencionados previamente; o

50

(B) con un agente de alquilación de la fórmula V

55



en la cual

60

$R^{1b}$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , haloalquenilo de  $C_2-C_6$ , alquinilo de  $C_3-C_6$  o haloalquinilo de  $C_3-C_6$ ; y

$L^2$  significa un grupo saliente nucleófilo desplazable,

obteniéndose un compuesto de la fórmula general I, en la cual

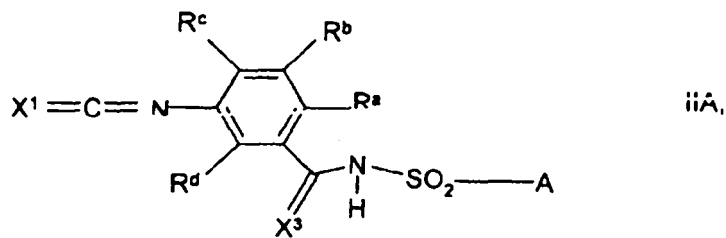
65

$R^1$  tiene los significados definidos para  $R^{1b}$ ; y

las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Ar y A tienen los significados ya previamente mencionados.

## ES 2 295 957 T3

8. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el feniliso(tio)cianato de la fórmula II se describe mediante la fórmula IIA



en la cual

$X^1$ ,  $X^3$  y A tienen el significado ya mencionado y

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  significan, cada uno independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  o haloalquilo de  $C_1$ - $C_4$ .

9. Proceso según la reivindicación 8, **caracterizado** porque en la fórmula IIA

$R^a$  significa halógeno, ciano o trifluorometilo;

$R^c$  significa hidrógeno o halógeno; y

$R^b$  y  $R^d$  significan hidrógeno.

10. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el radical A representa  $-NR^5R^6$ , en la cual las variables  $R^5$  y  $R^6$  tienen los siguientes significados:

$R^5$  y  $R^6$  son, independientemente uno de otros,

hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno de  $C_2$ - $C_{10}$  o alquino de  $C_2$ - $C_{10}$ , que pueden estar insustituídos o sustituidos por los siguientes radicales:

alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , alquiltio de  $C_1$ - $C_4$ , CN,  $NO_2$ , formilo, alquilcarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alcocarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilaminocarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , dialquilaminocarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilsulfinilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquilsulfonilo de  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8 miembros con uno hasta tres heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y de un grupo  $NR^7$

en el cual  $R^7$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , alqueno de  $C_3$ - $C_6$  o alquino de  $C_3$ - $C_6$ ,

fenilo que por su parte puede tener 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , fluoralquilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquiloxicarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , trifluorometilsulfonilo, alquilamino de  $C_1$ - $C_3$ , dialquilamino de  $C_1$ - $C_3$ , formilo, nitro o ciano;

haloalquilo de  $C_1$ - $C_{10}$ , haloalqueno de  $C_2$ - $C_{10}$ , haloalquino de  $C_2$ - $C_{10}$ , cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , cicloalqueno de  $C_3$ - $C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8 miembros con uno hasta tres heteroátomos, seleccionados de entre O, S, N y de un grupo  $NR^7$ ,

en el cual  $R^7$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , alqueno de  $C_3$ - $C_6$  o alquino de  $C_3$ - $C_6$ , fenilo o naftilo, pudiendo sustituirse por su lado el cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , cicloalqueno de  $C_3$ - $C_{10}$ , heterociclilo de 3 hasta 8, fenilo o naftilo por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , fluoralquilo de  $C_1$ - $C_4$ , alquiloxicarbonilo de  $C_1$ - $C_4$ , trifluorometilsulfonilo, formilo, alquilamino de  $C_1$ - $C_3$ , dialquilamino de  $C_1$ - $C_3$ , fenoxi, nitro o ciano, o

$R^5$  y  $R^6$  forman conjuntamente un heterociclo de nitrógeno saturado o parcialmente insaturado de 5 hasta 8 miembros, el cual puede tener en calidad de miembros de anillo uno o dos grupos carbonilo, grupos tiocarbonilo y/o uno o dos otros heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y un grupo  $NR^7$ ,

en el cual  $R^7$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , alqueno de  $C_3$ - $C_6$  o alquino de  $C_3$ - $C_6$ , y el cual puede sustituirse por alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , alcoxi de  $C_1$ - $C_4$  y/o haloalquilo de  $C_1$ - $C_4$ .

11. Proceso según la reivindicación 10, **caracterizado** porque  $R^5$  y  $R^6$  tienen los siguientes significados:

$R^5$  y  $R^6$  son, independientemente uno de otro,

## ES 2 295 957 T3

hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que opcionalmente puede llevar un sustituyente seleccionado del grupo halógeno, ciano, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcocarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, furil, tienil, 1,3-dioxolanil y fenil,

5 que por su parte puede sustituirse por halógeno o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o fenil, que opcionalmente puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoralquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcocarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro y dialquilamino de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 naftilo o piridilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un heterociclo de nitrógeno saturado o insaturado de cinco, seis ó siete miembros el cual puede contener, en calidad de miembro de anillo, un heteroátomo más seleccionado de entre N, O, y un grupo NR<sup>7</sup>,

15 representando R<sup>7</sup> hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y/o puede estar sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

12. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es cada uno oxígeno.

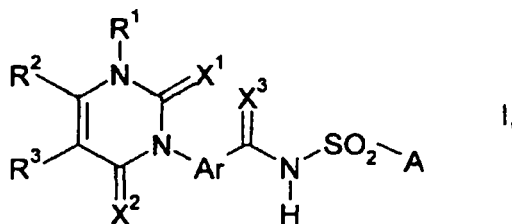
20 13. Proceso según alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R<sup>1</sup> representa hidrógeno, amino o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25 14. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

16. Proceso para preparar 3-fenil(tio)uracilo o 3-fenilditiouracilo de la fórmula I,

30



35

40 en la cual

R<sup>1</sup> significa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

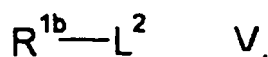
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> significan, independientemente unos de otros, oxígeno o azufre;

50 Ar significa fenilo que puede sustituirse uno o más veces con los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

A significa un radical derivado de una amina primaria o secundaria,

55 **caracterizado** porque el 3-fenil(tio)uracilo o el 3-fenilditiouracilo de la fórmula I, en la cual R<sup>1</sup> representa hidrógeno, reaccionan con un agente de alquilación de la fórmula V,

60



en la cual

L<sup>2</sup> representa un grupo nucleófilo saliente desplazable y

65 R<sup>1b</sup> significa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.