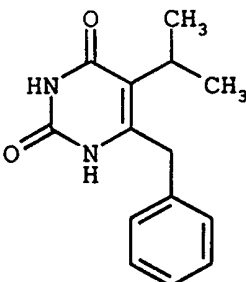
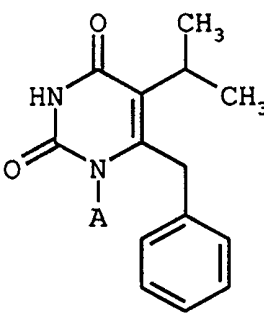




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 239/54, 239/52, 239/30	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/03999 (43) Date de publication internationale: 27 janvier 2000 (27.01.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01723</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 juillet 1999 (15.07.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/09085 16 juillet 1998 (16.07.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ADRIAN, Guy [FR/FR]; 69, rue de Janieu, F-69530 Brignais (FR). MIGNONAC, Sylviane [FR/FR]; 6, rue Repos, F-69007 Lyon (FR). LECOUTTEUX, François [FR/FR]; 41, rue Bellecombe, F-69006 Lyon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PREPARING 5-(1-METHYLETHYL)-6-(PHENYLMETHYL)PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE</p>		
<p>(54) Titre: PROCEDE POUR LA PREPARATION DE 5-(1-METHYLETHYL) -6-(PHENYL-METHYL)PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE</p>		
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a method for preparing 5-(1-methylethyl)-6-(phenylmethyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione of formula (I) useful as synthesis intermediate for compounds of formula (II) wherein: A represents a RaOCH(Rb)-group, where Ra is a C₁-C₆ alkyl group and Rb is a C₁-C₄ alkyl group or a hydrogen atom.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Procédé de préparation de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl) pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione de formule (I) utile en tant qu'intermédiaire de synthèse des composés de formule (II) dans laquelle a représente un groupe RaOCH(Rb)-, où Ra est un groupe (C₁₋₆)alkyle et Rb est un groupe (C₁₋₄) alkyle ou un atome d'hydrogène.</p>		

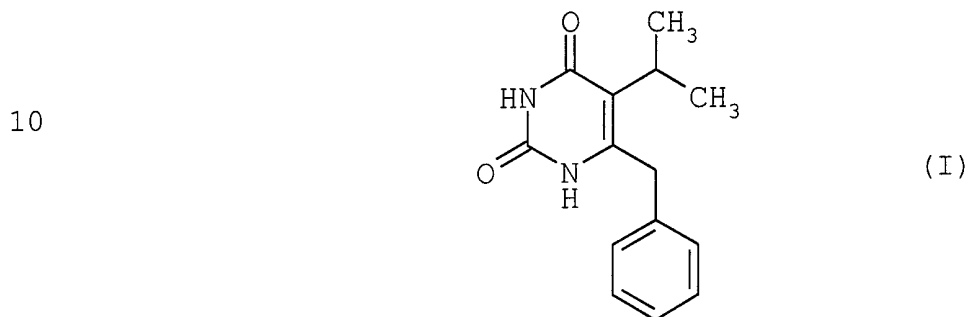
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

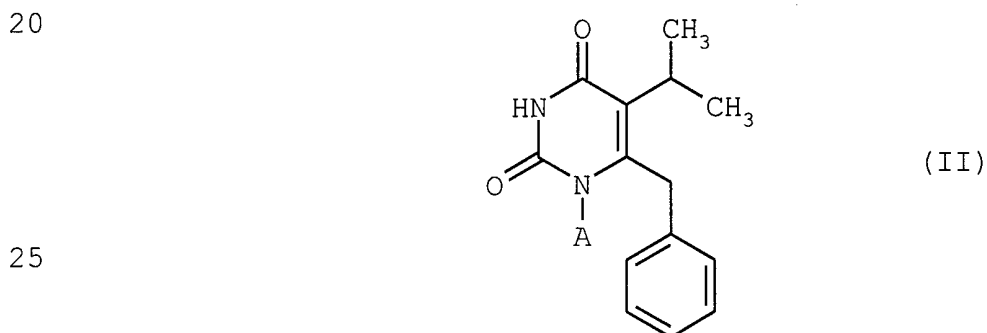
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE POUR LA PREPARATION DE 5-(1-MÉTHYLÉTHYL)-6-(PHÉNYLMÉTHYL) PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE

La présente invention a pour objet un procédé de
5 préparation de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione de formule (I) :



15 Le composé de formule (I) est connu en lui-même. Il peut en
particulier être utilisé comme intermédiaire de synthèse de
composés actifs inhibiteurs de la transcriptase inverse du
VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) de formule
générale :



Dans laquelle

A représente un groupe RaOCH(Rb)- , où Ra est un groupe
(C_{1-6})alkyle et Rb est un groupe (C_{1-4})alkyle ou un atome
30 d'hydrogène.

Différents procédés de synthèse des composés de formule
(II) sont décrits dans les brevets EP 631783 et JP
080003143 ou dans Tanaka H. et al., *J. Med. Chem.*(1995),
35 **38**(15), 2860-2865. La matière première utilisée est la 5-
(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, produit onéreux
et qui doit être préparé en plusieurs stades dont un stade
d'hydrogénation en milieu acide très dilué. La 5-(1-
méthyléthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione conduit alors au

composé de formule (II) en quatre étapes de synthèse :
alkylation par le chlorométhyléthyléther, condensation avec
le benzaldéhyde à très basse température du sel de lithium
de la première étape, réduction par hydrogénolyse du dérivé
5 alcool benzylique ainsi obtenu après acétylation de la
fonction alcool par action de l'anhydride acétique. Les
rendements sont supérieurs à 70-80% hormis lors de l'étape
de lithiation qui implique de travailler en milieu dilué, à
basse température, en utilisant des réactifs
10 organométalliques tels que le butyllithium ou
l'hexyllithium.

Dans Danel K. et al., *J. Med. Chem.* (1996), **39**(12), 2427-
2431, une autre manière de procéder est décrite, qui
15 contourne l'obstacle de la lithiation et utilise des
matières premières facilement accessibles telles que le
phénylacétonitrile sur lequel, via une réaction de
Reformatsky, est additionné le 2-bromo-2-isopropylacétate
d'éthyle. On cyclise en 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)-
20 2-thioxo-2,3-dihydropyrimidine-4(1H)-one l'intermédiaire 2-
isopropyl-4-phénylacétoacétate d'éthyle ainsi préparé par
action de la thiourée puis obtient enfin le composé de
formule (I) par action de l'acide chloroacétique.
Cette synthèse est lourde et implique la réalisation
25 industrielle d'une réaction de Reformatsky, donc
l'utilisation de très grandes quantités de zinc difficile à
mettre en oeuvre. D'autre part, la désulfuration du 5-(1-
méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)-2-thioxo-2,3-
dihydropyrimidine-4(1H)-one par l'acide chloroacétique
30 s'accompagne de la formation d'acide chlorothioacétique
produit à odeur nauséabonde.

Ces procédés comprennent donc de nombreuses étapes et
utilisent soit des matières premières coûteuses, soit des
conditions de réactions difficiles qui impliquent des
35 conditions de sécurité particulières.

La demanderesse a alors cherché un nouveau procédé obviant
les inconvénients mentionnés ci-dessus, permettant une mise
en oeuvre plus simple, plus économique et plus sûre.

Un premier objet de la présente invention consiste alors en un nouveau procédé de préparation des composés de formule (I) définis ci-dessus, ainsi que toutes ses variantes. Un autre objet de l'invention consiste en de nouveaux composés, utiles notamment en tant qu'intermédiaires de synthèse.

Le procédé selon l'invention est illustré par le schéma qui suit.

10

schéma 1

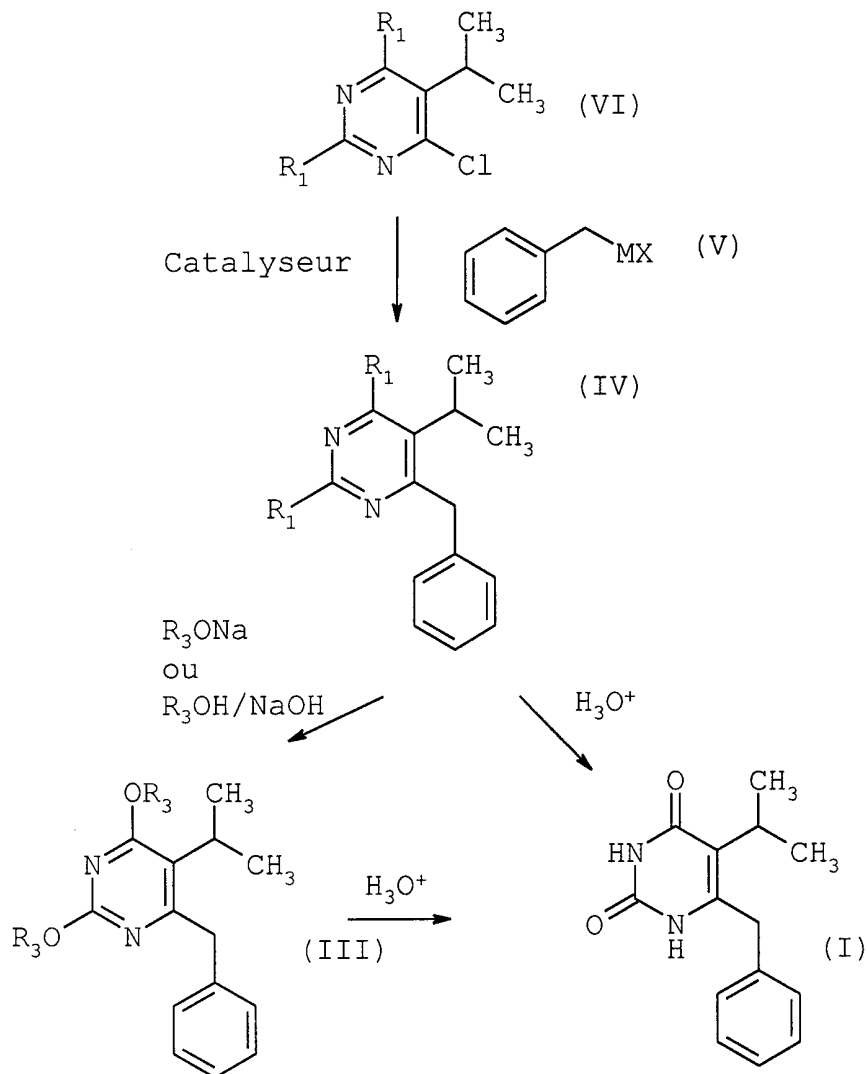
15

20

25

30

35



Dans le cadre de la présente demande

M représente, un métal alcalin ou tout autre métal de la

classe II et III de la classification périodique des éléments. Plus particulièrement, M représente un atome de manganèse, d'étain, de zinc, de fer, de magnésium ou de cuivre. X représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, R₁ représente un atome d'halogène ou un groupe -OR₂, où R₂ représente un groupe (C₁₋₄)alkyle, R₃ représente un groupe (C₁₋₄)alkyle.

10 Le procédé selon l'invention consiste à faire réagir un composé de formule (VI) dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment par couplage d'un composé organométallique de formule (V), dans laquelle M et X sont tels que définis précédemment, en présence d'un catalyseur métallique
15 homogène pour obtenir le composé de formule (IV), dans laquelle R₁ est défini comme précédemment.
Ce procédé de couplage, ainsi que toutes ses variantes font partie de la présente invention.

20 A ce stade, on peut soit hydrolyser ce composé de formule (IV) directement par un acide fort, en milieu aqueux, dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou l'isopropanol, soit, lorsque R₁ représente un atome d'halogène, procéder à une dialcoxylation par les méthodes classiques connues de
25 l'homme de l'art avant de procéder à l'hydrolyse de ce composé obtenu de formule (III) dans les mêmes conditions d'hydrolyse que précédemment. Cette dialcoxylation peut être par exemple effectuée par action d'alcoolates de formule R₃ONa, selon des méthodes connues de l'homme de
30 l'art ou par action des alcools de formule R₃OH en présence d'une base forte en solution aqueuse telle que la soude diluée.

Le composé organométallique de formule (V) peut par exemple
35 être choisi parmi : un halogénure de benzylmagnésium ou un halogénure de benzylzinc. On préfère l'halogénure de benzylmagnésium et plus particulièrement le chlorure de benzylmagnésium.

Selon un autre mode de réalisation particulier du couplage du composé de formule (VI) avec un composé de formule (V), celui-ci peut être effectué dans les conditions de la réaction de Barbier (Barbier P., CR, **1899**, 128-110), c'est à dire ajout d'un halogénure de benzyle sur le composé de formule (VI) en présence de tournure de magnésium, dans un solvant approprié. On préfère, dans le cadre de la présente invention, à titre d'halogénure de benzyle le chlorure de benzyle.

10 Ce solvant approprié peut être un éther tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane ou un acétal tel que le méthylal ou l'éthylal.

Selon un procédé avantageux de l'invention, le catalyseur est un dérivé soit du Nickel, soit du palladium. Il peut être choisi parmi les catalyseurs métalliques homogènes dérivés soit du Nickel, soit du palladium complexés par des ligands tels que acétylacétone, triarylphosphines, 1,n-bis(diarylphosphino)alkanes, de formule développée

20 $\text{Ni}(\text{Acac})_2$, $\text{NiCl}_2[\text{PR}_3]_2$, $\text{NiBr}_2[\text{PR}_3]_2$, $\text{NiCl}_2[\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2]$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{R})_3]_4$, $\text{PdCl}_2[\text{PR}_3]_2$ etc...où Acac est le groupe acétylacétonate et R est un groupe (C₁₋₆)alkyle, aryle ou hétéroaryle.

Par groupe aryle on entend un noyau aromatique carboné par exemple phényle, naphthyle ou anthracényle et par groupe hétéroaryle on entend un hétérocycle aromatique comme par exemple pyridine ou thiophène.

Les catalyseurs préférés ont les formules développées suivantes : $[\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{O}-)\text{CH}_3]_2\text{Ni}$, $\text{NiCl}_2[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_2-\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ ou $\text{NiCl}_2[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2$.

30

On peut effectuer la réaction selon l'invention dans un solvant aprotique polaire (tel que le tétrahydrofurane, l'éther isopropylique, le diéthoxyméthane) ou dans un mélange de solvants polaires tels que définis précédemment et apolaires tels que les hydrocarbures aromatiques (toluène, l'heptane etc...).

L'étape de couplage, selon l'une quelconque des deux

variantes décrites ci-dessus, peut être réalisée à une température comprise entre -80 et +110°C.

Généralement le rapport molaire entre le composé de formule (VI) et le composé organométallique de formule (V) est
5 compris entre 0,5 et 1,5, de préférence entre 0,9 et 1,2.
Lorsque le couplage est effectué dans les conditions de Barbier comme décrit précédemment, le rapport molaire entre le composé de formule (VI) et l'halogénure de benzyle est
10 compris entre 1 et 3, de préférence entre 1,1 et 1,5 et le rapport molaire entre le magnésium et l'halogénure de benzyle est compris entre 1 et 5, de préférence entre 1 et 2.

Le rapport molaire entre le composé de formule (VI) et le catalyseur peut être compris entre 1% et 30% pondéral par
15 rapport au composé de formule (VI).

L'acide fort utilisé lors de l'hydrolyse peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, les acide alcanesulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique. Dans une moindre mesure, l'acide
20 acétique peut également être utilisé.

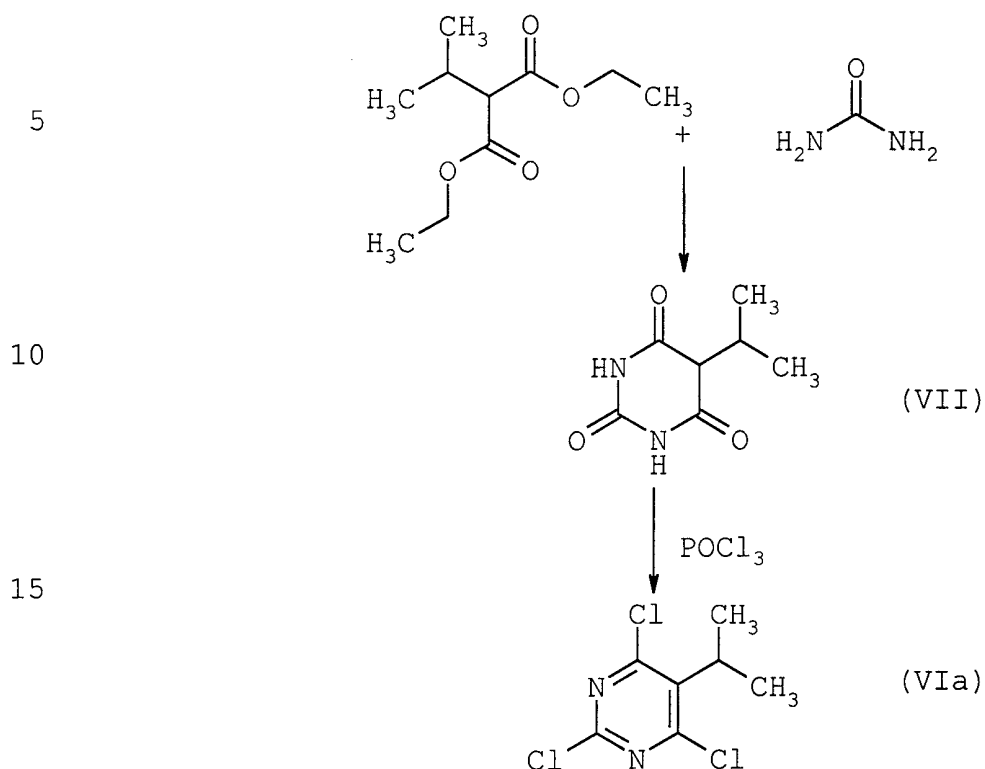
Les composés de formule (IV) et (III) sont nouveaux et font partie de l'invention.

25 Les composés de l'invention de formule (VI), où R_1 est un atome de chlore, que l'on nommera composés de formule (VIa), peuvent être préparés selon le schéma 2 suivant, qui reprend un mode opératoire connu dans la littérature.

30

35

schéma 2



20

Selon ce schéma 2, on fait réagir l'urée avec de l'isopropylmalonate de diéthyle (qui peut être préparé selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ou encore qui est disponible dans le commerce), dans un solvant de type alcool, à une température pouvant être comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant, pour obtenir le 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione de formule (VII). On fait ensuite réagir ce composé de formule (VII) avec de l'oxychlorure de phosphore dans les conditions décrites dans J.Baddiley et al., *J. Chem. Soc.*, **678**(1944), I. Wempen et al., *J. Med. Chem.*, **6**(1963) 688-693 ou Gershon et al., *J. Med. Chem.* **7**(1964), 808-809, à une température de 20 à 160°C pour obtenir la 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine de formule (VIa). A la suite de la réaction du composé (VII) avec de l'oxychlorure de phosphore on peut notamment utiliser soit un agent piégeant l'acidité tel qu'une dialkylaniline soit un chlorhydrate d'amine. D'autres modes opératoires, connus dans la littérature, par

exemple dans H.Koroniak et al., *Org. Prep. Proced. Int.*, **25**(1993), 5 563-568 peuvent également être utilisés pour obtenir le 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione de formule (VII).

5 Il est également disponible dans le commerce.

Selon le procédé de la présente invention, on peut engager les produits bruts dans les étapes de synthèse successives à partir de l'étape impliquant le composé de formule (VII)
10 jusqu'à l'obtention du composé de formule (I).

A partir de la 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine de formule (VIa), on peut obtenir les composés de formule (VI), dans la quelle R_1 est un groupe $-OR_2$, où R_2 représente
15 un groupe (C_{1-4}) alkyle par dialcoxylation de la 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine qui peut être effectuée dans les conditions de la dialcoxylation décrite précédemment.

20 Pour obtenir les composés de formule (II) dans laquelle A représente un groupe $RaOCH(Rb)-$, où Ra est un groupe (C_{1-6}) alkyle et Rb est un groupe (C_{1-4}) alkyle ou un atome d'hydrogène, on procède selon la méthode divulguée dans Danel K. et al., *J. Med. Chem.*(1996), **39**(12), 2427-2431.

25 On peut également procéder à cette alkylation à partir d'un composé de formule (I) que l'on silyle par ajout de chlorure de triméthylsilyle, puis que l'on fait réagir avec un halogénure d'alcoxyalcane.

Cette dernière réaction d'alkylation peut s'effectuer dans
30 un solvant aprotique, c'est à dire soit dans un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le chlorobutane, soit dans un solvant polaire tel que le tétrahydrofurane, le diéthoxyméthane, le dioxane...etc

Cette réaction d'alkylation par un halogénure
35 d'alcoxyalcane peut également être effectuée selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO95/18109, alors que dans cette demande de brevet R est un groupe allyle et propargyle. Cette réaction s'effectue dans des solvants polaires tels que le diméthylformamide ou le

diméthylsulfoxyde, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

Un troisième objet de l'invention consiste donc en un
5 procédé de préparation des composés de formule (II), à partir du composé de formule (I) préparé selon le nouveau procédé décrit plus haut.

Les exemples suivants, illustrent le procédé de préparation
10 selon l'invention. Les analyses RMN confirment la structure des composés obtenus.

Exemple 1 : Préparation de 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-
2,4,6(1H,3H,5H)-trione

15

Dans un réacteur de 2 litres équipé d'un agitateur à ancre, on charge 456 g (2,25 moles) d'isopropylmalonate de diéthyle, 650 ml de solution méthanolique à 30% de méthylate de soude et 910 ml de méthanol. Le mélange est
20 porté au reflux pendant trente minutes avant d'ajouter 135 g (2,25 moles) d'urée sous forme solide tout en maintenant le reflux.

Le milieu réactionnel de fin de réaction est une suspension blanche épaisse, il est amené à sec par évaporation sous
25 vide du méthanol. Le résidu est repris par 1370 ml d'eau puis filtré après refroidissement à 20°C. Le filtrat est traité par ajout de la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour amener le pH jusqu'à 2-3, le précipité obtenu est essoré à froid et lavé par de l'eau glacée pour
30 obtenir 267 g de 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione.

(Rendement = 69%)

Point de Fusion : 215 °C

35 Exemple 2 : Préparation de la 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine

Dans un réacteur de 2 litres équipé d'un agitateur à ancre, on place 267 g (1,57 mole) de 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-

2,4,6(1H,3H,5H)-trione et 526 ml d'oxychlorure de phosphore. On porte le mélange à 90°C et on ajoute rapidement 250 ml de diéthylaniline en laissant l'exothermie se développer jusqu'à 110°C. Après un maintien à 105°C pendant 5 heures, le milieu est refroidi à 20°C et dilué par addition de 534 ml d'éther isopropylique. On coule le milieu fluide obtenu sur un mélange biphasique agité d'eau (800 ml) et d'éther isopropylique (1070 ml) en contrôlant l'élévation de température de façon à ne pas dépasser 35°C. La phase organique biphasique supérieure est séparée, lavée par 270 ml d'eau en rajoutant de la lessive de soude jusqu'à avoir un pH de phase aqueuse égal à 7. Après lavage supplémentaire à l'eau, la phase organique est concentrée sous vide et le résidu repris par 530 ml d'alcool isopropylique et d'eau. On porte à 50°C pour dissolution on ajoute 400 ml d'eau et on refroidit à 0°C. Le précipité blanc formé est filtré, lavé par un mélange d'eau et d'alcool isopropylique pour obtenir 309 g de 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine. (Rendement = 87%)
Point de Fusion : 69,4°C

Exemple 3 : Préparation de la 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine

Dans un réacteur de 0,5 litre inerté à l'azote et équipé d'un agitateur à ancre, la suspension fine obtenue par mélange de 30 g (0,133 mole) du composé de l'exemple 2, 300 ml de tétrahydrofurane et 2,1 g de chlorure de nickel(II).1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (NiCl₂.dppe) est portée à 0°C et traitée par ajout de 66,5 ml (0,133 mole) d'une solution de chlorure de benzylmagnésium 2M dans le tétrahydrofurane sans dépasser 10°C. En fin d'évolution du couplage, on traite le milieu réactionnel par ajout de 60 ml d'une solution à 9% de chlorure d'ammonium, on sépare la phase organique supérieure, lave par 60 ml supplémentaires d'une solution à 9% de chlorure d'ammonium, évapore la phase organique à sec que l'on reprend par de l'éther isopropylique et lave

successivement avec une solution diluée à 10% d'acide citrique, puis avec de l'eau.

Après distillation du solvant on purifie le produit par distillation sous vide pour conduire à 20 g de 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine (huile jaune).

(Rendement = 57%)

Le produit obtenu peut être cristallisé dans l'éthanol comme dans l'exemple 4.

10 Point de fusion : 61-63 °C

Exemple 4 : Préparation de la 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine

15 Dans un réacteur de 0,5 litre inerté à l'azote et équipé d'un agitateur à ancre, on porte la suspension fine obtenue par mélange de 40 g (0,177 mole) du composé de l'exemple 2, de 200 ml de toluène et 2 g de catalyseur nickel NiCl₂.dppe à 0°C et traitée par ajout de 97,6 ml (0,195 mole) d'une solution de chlorure de benzylmagnésium 2M dans le tétrahydrofurane sans dépasser 10°C.

En fin d'évolution du couplage, on traite le milieu réactionnel par ajout de 120 ml d'une solution à 10% de chlorure d'ammonium, sépare la phase organique supérieure, 25 lave du chlorure d'ammonium aqueux à 10% jusqu'à décoloration, évapore la phase organique à sec sous vide. On purifie le résidu huileux obtenu par distillation sous vide pour éliminer en tête de distillation la matière première résiduelle et conduire à 39,6 g de 2,4-dichloro-5-

30 (1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine (huile jaune, Température d'ébullition à 0,2 mbar = 145-150°C).

(Rendement = 79%)

Ce produit recrystallise dans l'éthanol.

Point de Fusion : 61-63°C

35

Exemple 5 : Préparation de la 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

On porte le composé des exemples 3 ou 4 (15 g ; 0,053 mole)

au reflux plusieurs heures dans un mélange de 75 ml d'acide chlorhydrique et 135 ml d'éthanol. En fin de réaction, on distille l'éthanol à pression atmosphérique et ajoute 75 ml d'eau.

- 5 On filtre le précipité obtenu à 5°C et lave par de l'eau puis par 45 ml d'acétate d'éthyle pour conduire après séchage à 8,5 g de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.
(Rendement = 65%)
- 10 Point de fusion : 244-246°C

Exemple 6 : Préparation de la 5-(1-méthyléthyl)-2,4-diméthoxy-6-(phénylméthyl)pyrimidine

- 15 On ajoute 67,6 g de méthylate de sodium à 30% dans le méthanol sur la solution de 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine dans l'éther isopropylique obtenue à partir de 28,2 g (0,125 mole) de 5-isopropyl-2,4,6-trichloropyrimidine. Lorsqu'il n'y a plus
- 20 d'évolution, on rajoute 75 ml d'eau et sépare les phases organique et aqueuse. On lave la phase organique à l'eau, que l'on sèche par évaporation du solvant sous vide (jusqu'à 6 mbar), pour obtenir 32 g de 5-(1-méthyléthyl)-2,4-diméthoxy-6-(phénylméthyl)pyrimidine brut.
- 25 On peut purifier ce produit par distillation (cf. exemple 9)
Point d'ébullition : 294-298°C

- Exemple 7 : Préparation de la 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

- On porte le composé brut de l'exemple 6 (27 g, 0,09 mole) au reflux plusieurs heures dans un mélange de 90 ml d'acide chlorhydrique et 135 ml d'éthanol. En fin de réaction, on
- 35 distille l'éthanol à pression atmosphérique et ajoute 100 ml d'eau. On filtre le précipité obtenu à 5°C puis lave successivement avec de l'eau et avec 45 ml d'acétate d'éthyle pour conduire après séchage à 14,5 g de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.

(Rendement = 56% par rapport au 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine)

Point de fusion : 240-242°C

5 Exemple 8 : Préparation de la 6-chloro-2,4-diméthoxy-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine

Dans un réacteur de 0,5 litre inerté à l'azote et équipé d'un agitateur à ancre, on ajoute 112 g de méthylate de sodium à 30% dans le méthanol sur la solution de composé de 10 l'exemple 2 (70 g, 0,31 mole) dans 400 ml d'éther isopropylique. On maintient le milieu sous agitation à température ambiante. Lorsqu'il n'y a plus d'évolution, on rajoute 140 ml d'eau et sépare les phases organique et 15 aqueuse. On lave la phase organique à l'eau et sèche par évaporation du solvant sous vide. On distille le résidu huileux sous vide pour obtenir 53 g de 6-chloro-2,4-diméthoxy-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine purifié (huile, Température d'ébullition à 13 mbar = 128-30°C) qui contient 20 environ 5% d'isomère de position.
(Rendement = 79%)

Exemple 9 : Préparation de la 2,4-diméthoxy-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine

25

Dans un erlen tricol de 0,25 litres inerté à l'azote, on ajoute à température inférieure à 5°C et en une fois 0,15 g de catalyseur nickel de formule développée Ni(Acac)₂ au mélange en solution de 15 g (0,07 mole) du composé de 30 l'exemple 8, 150 ml de tétrahydrofurane et 34,6 ml (0,07 mole) d'une solution de chlorure de benzylmagnésium 2M dans le tétrahydrofurane. On ramène le milieu à température ambiante et, en fin d'évolution du couplage, traite par ajout de 50 ml d'une solution à 10% de chlorure d'ammonium. 35 On sépare la phase organique supérieure, lave par 50 ml supplémentaires d'une solution à 10% de chlorure d'ammonium, puis lave à l'eau. On évapore la phase organique à sec pour obtenir un résidu huileux (température d'ébullition sous 5 mbar = 140-150°C) que l'on purifie à

nouveau par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du toluène pour conduire à 3,2 g de 2,4-diméthoxy-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine.

Point d'ébullition : 294-298°C

5

Exemple 10 : Préparation de 1-(éthoxyméthyl)-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

5 g du composé des exemples 5 ou 7 précédents en solution dans 30 ml de chlorure de méthylène sont silylés par ajout de 5,7 ml de chlorure de triméthylsilyle suivi de 6,6 ml de triéthylamine. On ajoute 2 g de chlorométhyl éthyl éther en solution dans le chlorure de méthylène à température ambiante et agite le milieu jusqu'à fin de réaction. On traite le mélange par ajout de 30 ml d'eau, sépare la phase organique, lave par 30 ml d'eau et évapore à sec. On cristallise le résidu huileux dans un mélange d'isopropanol et d'eau pour obtenir 5,2 g de 1-(éthoxyméthyl)-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione sec.

(Rendement = 84%)

Point de fusion : 110,9°C

Exemple 11 : Préparation de la 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine

Dans un réacteur de 0,5 litre équipé d'un agitateur à encre, on place 60 g (0,353 mole) de 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione et 194,6 g (1,27 mole) d'oxychlorure de phosphore. On porte le mélange à 80°C et on ajoute rapidement 104,5 g (0,7 mole) de diéthylaniline en laissant l'exothermie se développer. Après un maintien à 105°C pendant 6 heures, le milieu est refroidi à 50°C et dilué par ajout de 240 ml de toluène. On coule ce milieu fluide ramené à 20°C sur 240 ml d'eau en évitant de dépasser 65°C. On lave successivement la phase organique supérieure séparée à l'eau, par de la lessive de soude diluée, puis à l'eau jusqu'à avoir un pH de la phase aqueuse égal à 7.

La phase organique séchée par distillation azéotropique est utilisée directement en stade ultérieur.

(Rendement calculé après dosage HPLC par étalonnage externe = 92,6 %)

5

Exemple 12 : Préparation de la 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine

On place la solution toluénique de l'exemple précédent avec
10 0,55 g de NiCl₂-dppe dans un réacteur de 0,5 litre inerté à l'azote et équipé d'un agitateur à encre. On ramène la suspension obtenue à 0°C et on y ajoute 268,3 g (0,356 mole) de chlorure de benzylmagnésium à 20 % p/p dans le tétrahydrofurane sans dépasser 5°C.

15 En fin de réaction, on traite le milieu réactionnel par coulée de 110 ml d'une solution à 10 % de chlorure d'ammonium, puis on lave la phase organique successivement par des solutions à 10 % de chlorure d'ammonium, puis à l'eau jusqu'à pH neutre.

20 Après élimination des solvants par distillation, le produit est isolé par cristallisation dans l'éthanol 95.

(Rendement des deux étapes = 60,8 %)

Point de fusion : 61,6 °C

25 Exemple 13 : Préparation de la 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine

On place 175,8 g d'une solution toluénique de composé obtenu selon l'exemple 11 à partir de 55 g (0,323 mole) de
30 5-(1-méthyléthyl)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione dans un réacteur de 0,5 litre inerté à l'azote et équipé d'un agitateur à ancre, avec 0,55 g de catalyseur

NiCl₂[P(C₆H₅)₃]₂ et on la traite par ajout de 292,6 g (0,388 mole) de chlorure de benzylmagnésium 20 % p/p dans

35 le tétrahydrofurane sans dépasser 5°C.

En fin d'évolution du couplage, on hydrolyse le milieu par 110 ml d'acide chlorhydrique aqueux 1,6 %, lave à l'eau, évapore la phase organique à sec sous vide et engage en l'état en stade suivant.

Exemple 14 : Préparation de la 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione

- On porte 50 g de composé de l'exemple 12 au reflux pendant 5 16 heures dans un mélange de 200 ml d'éthanol, 50 ml d'eau et 50 ml d'acide sulfurique. En fin de réaction, on distille l'éthanol à pression atmosphérique, ajoute 100 ml d'eau puis ramène le pH du milieu à 2/3 par coulée de lessive de soude 30 %.
- 10 On filtre le précipité obtenu, lave à l'eau, lave à l'acétone pour amener après séchage à 30,6 g de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione. (Rendement = 70,5 %)
Point de fusion : 245,2°C

15

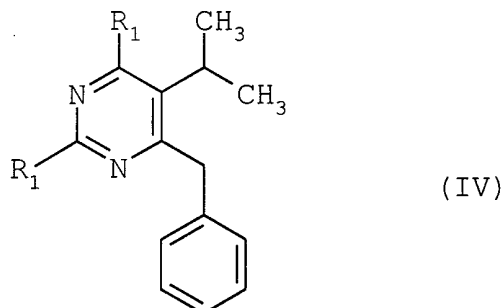
Exemple 15 : Préparation de la 2,4-dichloro-5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine selon la méthode de Barbier

- 20 On place 1 g (4,4 mmole) de 2,4,6-trichloro-5-(1-méthyléthyl)pyrimidine en solution dans l'éther diéthylique avec 0,21 g de magnésium et 0,001 g de $\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$ dans un tricol de 50 ml inerté à l'azote agité mécaniquement. On ramène la suspension obtenue à 20°C
- 25 et on y ajoute 0,66 g (5,2 mmole) de chlorure de magnésium et constate le démarrage du magnésien.
- En fin de réaction, on traite le milieu réactionnel par une solution à 10 % de chlorure d'ammonium, puis on lave la phase organique successivement par des solutions à 10 % de
- 30 chlorure d'ammonium, puis à l'eau jusqu'à pH neutre.
- Après élimination des solvants par distillation, 400 mg de produit sont isolés par chromatographie sur silice en éluant successivement à l'heptane puis avec un mélange heptane/acétate d'éthyle.

Revendications

1. Procédé de préparation de composé de formule (IV)

5

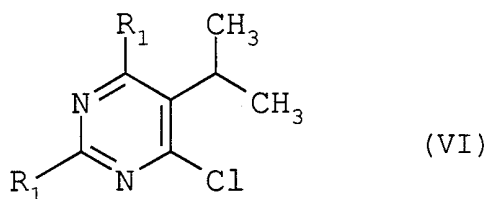


10

dans laquelle R_1 représente un atome d'halogène ou un groupe $-OR_2$, où R_2 représente un groupe (C_{1-4}) alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de

15 formule (VI)

20

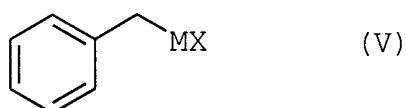


dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,

- soit par couplage avec un composé organométallique de

25 formule (V)

25



dans laquelle M représente un métal alcalin ou tout autre

30 métal de la classe II et III de la classification périodique des éléments et X représente un atome d'halogène,

- soit par couplage avec un halogénure de benzyle en présence de magnésium,

35 en présence d'un catalyseur métallique homogène.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, du composé de formule (IV) défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est choisi parmi les

catalyseurs métalliques homogènes dérivés soit du Nickel, soit du palladium complexés par des ligands choisis parmi acétylacétone, triarylphosphines, 1,n-bis(diarylphosphino)alkanes, de formule développée
5 Ni(Acac)₂, NiCl₂[PR₃]₂, NiBr₂[PR₃]₂, NiCl₂[R₂P(CH₂)_nPR₂], Pd[P(R)₃]₄ ou PdCl₂[PR₃]₂, où Acac est le groupe acétylacétonate et R est un groupe (C₁₋₆)alkyle, aryle ou hétéroaryle.

10 3. Procédé de préparation selon la revendication 1 ou 2 du composé de formule (IV) défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur possède l'une des formules développées suivantes : [CH₃COCH=C(O-)CH₃]₂Ni, NiCl₂[(C₆H₅)₂PCH₂-CH₂P(C₆H₅)₂] ou NiCl₂[(C₆H₅)₃P].

15

4. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 du composé de formule (IV) défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport molaire entre le composé de formule (VI) et le catalyseur
20 est compris entre 1% et 30% pondéral par rapport au composé de formule (VI).

5. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 du composé de formule (IV) défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule
25 (V) du composé organométallique, définie dans la revendication 1,

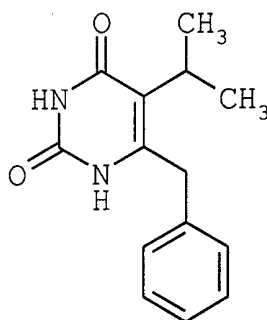
M représente un atome de manganèse, d'étain, de zinc, de fer, de magnésium ou de cuivre et,

30 X représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode.

6. Procédé de préparation de 5-(1-méthyléthyl)-6-(phénylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione de formule (I)

35

5

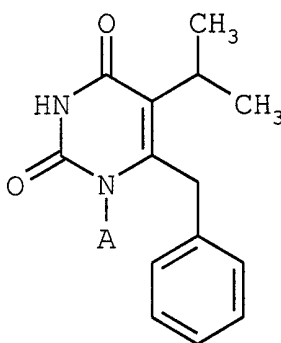


(I)

caractérisé en ce que l'on procède selon l'une quelconque
 10 des revendications 1 à 5 pour obtenir le composé de formule
 (IV) défini dans la revendication 1, puis en ce que l'on
 obtient le composé de formule (I) directement par hydrolyse
 acide ou de manière alternative, lorsque R₁ représente un
 atome d'halogène, indirectement par dialcoxylation suivie
 15 d'une hydrolyse.

7. Procédé de préparation du composé de formule (II)

20



(II)

25

dans laquelle

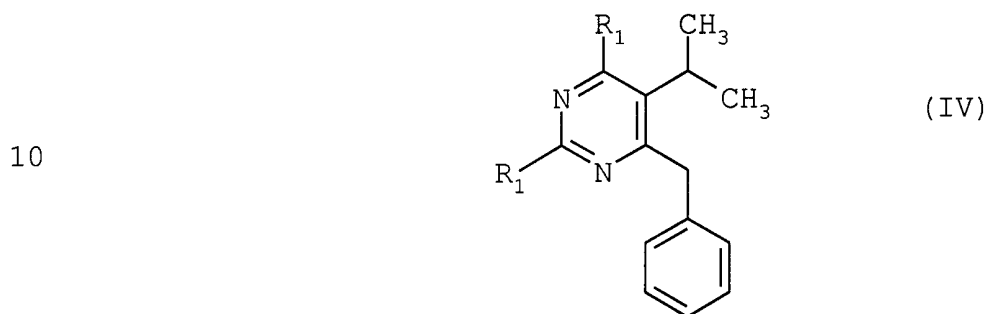
A représente un groupe RaOCH(Rb)-, où Ra est un groupe
 30 (C₁₋₆)alkyle et Rb est un groupe (C₁₋₄)alkyle ou un atome
 d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on procède à
 l'alkylation du composé de formule (I), synthétisé selon la
 revendication 6.

35 8. Procédé de préparation du composé de formule (II) selon
 la revendication 7, caractérisé en ce que l'alkylation
 s'effectue à partir d'un composé de formule (I) que l'on
 silyle par ajout de chlorure de triméthylsilyle, puis que
 l'on fait réagir avec un halogénure d'alcoxyalcane.

9. Procédé de préparation du composé de formule (II) selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'alkylation s'effectue dans un solvant polaire en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

5

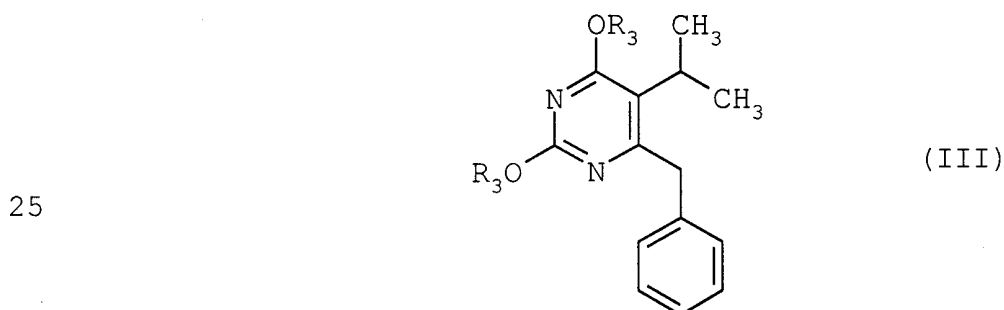
10. Composé de formule (IV)



15 dans laquelle

R₁ représente un atome d'halogène ou un groupe -OR₂, où R₂ est un groupe (C₁₋₄)alkyle, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse.

20 11. Composé de formule (III)



dans laquelle

R₃ représente un groupe (C₁₋₄)alkyle, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 99/01723
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D239/54 C07D239/52 C07D239/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 515 265 A (ROUSSEL-UCLAF) 25 November 1992 (1992-11-25) page 27 -page 39; example 15 -----	1, 4, 5, 10

Further documents are listed in the continuation of box C.
 Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
---	---

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center; font-weight: bold;">23 September 1999</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-weight: bold;">04/10/1999</p>
--	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Francois, J</p>
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01723

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 515265 A	25-11-1992	FR 2676734 A	27-11-1992
		AT 151756 T	15-05-1997
		CA 2069261 A	24-11-1992
		DE 69219008 D	22-05-1997
		DE 69219008 T	06-11-1997
		DK 515265 T	20-10-1997
		ES 2100314 T	16-06-1997
		GR 3023295 T	30-07-1997
		JP 5178840 A	20-07-1993
		US 5474996 A	12-12-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. Numéro internationale No
PCT/FR 99/01723

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D239/54 C07D239/52 C07D239/30		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 515 265 A (ROUSSEL-UCLAF) 25 novembre 1992 (1992-11-25) page 27 -page 39; exemple 15 -----	1,4,5,10
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 septembre 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 04/10/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Numéro de demande internationale No

PCT/FR 99/01723

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 515265 A	25-11-1992	FR 2676734 A	27-11-1992
		AT 151756 T	15-05-1997
		CA 2069261 A	24-11-1992
		DE 69219008 D	22-05-1997
		DE 69219008 T	06-11-1997
		DK 515265 T	20-10-1997
		ES 2100314 T	16-06-1997
		GR 3023295 T	30-07-1997
		JP 5178840 A	20-07-1993
		US 5474996 A	12-12-1995
