

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923716 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 923716

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D239/54**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.02.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.08.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.08.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 21.02.1991 PCT/EP1991/000324  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.02.1990 GB 9004021

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Farmitalia Carlo Erba S.r.l.**, Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Bedeschi, Angelo**, Italia, ITALIA, (IT)

**2 • Cabri, Walter**, Italy, ITALIA, (IT)

**3 • Candiani, Ilaria**, Busto Arsizio (Varese), ITALIA, (IT)

**4 • Martinengo, Tiziano**, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

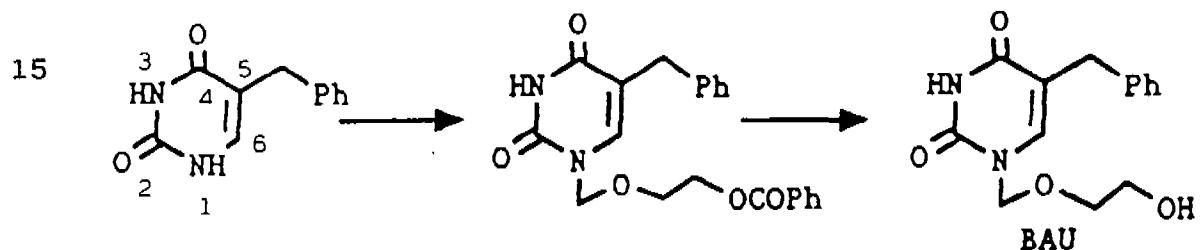
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä urasiilijohdannaisten valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av uracilderivat**

Menetelmä urasiilijohdannaisten valmistamiseksi - Förfa-  
rande för framställning av uracilderivat

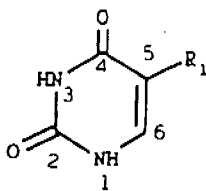
- 5 Tämä keksintö koskee uutta menetelmää sellaisten urasiilijohdannaisten valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina virusten vastaisen tai tuumorien vastaisen aktiivisuuden omaavien uridiinien synteesissä tai koadjuvantteina virusten vastaisessa terapiassa. Erityisesti ne ovat esimerkiksi käyttökelpoisia 5-bentsyyli-  
10 asyklouridiinin (BAU) synteesissä, jota kuvataan seuraavalla kaaviolla:



- 25 Tiedetään, että näitä urasiileja voidaan valmistaa syklisoimalla sopiva välituote (ks. Merck Index, XI painos, yhdiste 9332 ja siinä esitetyt viitteet) tai muuttamalla urasiilijohdannainen, esim. kuten on kuvattu JP-julkaisussa 63 63668. Näissä tunnetuissa menetelmissä pitää  
käyttää kalliita reagensseja tai voimakasta, vaarallista emästä, kuten NaH:a, joka tuskin on sopiva teolliseen valmistukseen.

- 30 Tässä keksinnössä esitetään yksinkertainen, taloudellisesti edullinen menetelmä substituoimattomien tai 5-halogeenilla, 5-alkyyllillä, aryyllillä tai aralkyyllillä substituoitujen urasiilijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I:

2

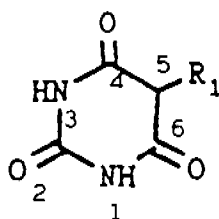


5

(I)

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, tai mahdollisesti substituoitua alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmää, jossa menetelmässä muutetaan kaavan II mukainen yhdiste

10

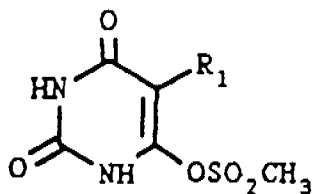


15

II

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen suola kaavan III mukaiseksi mesylaattijohdannaiseksi

20



III

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä ja sitten pelkistetään tämä kaavan III mukainen yhdiste, jolloin saadaan haluttu kaavan I mukainen yhdiste.

Julkaisussa DE 12 50 829 esitetään menetelmä, jossa 6-Cl-substituoitua urasiili johdannaiset, jotka on valmistettu vastaavasta barbituurihaposta käyttämällä fosfori-kloorausaineita, muutetaan pelkistämällä urasiiliksi. Kyseinen menetelmä on kuitenkin rajoittunut vain halogeenin, erityisesti kloorin poistoon, kuten hyvin tiedetään teollisesta kirjallisuudesta (ks. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos. s. 389-392). Lisäksi sellaisten kloorijohdannaisten valmistuksessa valitettavasti pitää käyttää ankaria reaktio-olosuhteita, so. on käytet-

tävä voimakkaasti syövyttäviä ja myrkyllisiä fosforioksihalideita ( $\text{POCl}_3 + 1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ ) liuottimenä palautusjäähdytyslämpötilassa, mikä suuresti rajoittaa kyseisen menetelmä soveltuvuutta suurimittakaavaiseen valmistukseen.

5

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään hyväksi sitä havaintoa, että yllä määritellyn kaavan II mukaisen barbituurihapon sisäisestä symmetriasta ja erilaisesta  $\text{pK}_a$ :sta johtuen yllä määritellyn kaavan III mukaisen monomesylaatin valmistus on mahdollista yhdessä vaiheessa.

10

Tämän reaktion avulla voidaan itse asiassa valmistaa kaavan III mukaisia yhdisteitä vaikuttamatta 2-asemassa olevaan karbonyyliryhmään ja vältetään tarve suojata tämä ryhmä ja lopuksi poistaa suojaus. Varsin yllättävästi (ks. esim. Advantages in Heterocyclic Chemistry, 38, Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry, s. 269-273 ja erityisesti kohta III.B s. 269 ja s. 271) dimesyloitua tuotetta, N-substituoituja tuotteita ja tuotteita, joita syntyy mesyyliiryhmän liikkuesssa funktiosta toiseen, havaittiin vain hyvin pieniä määriä.

15

20

Lisäksi edellä mainitun mesylaatin (III) valmistuksessa käytetään hyvin mietoja reaktio-olosuhteita, so. huoneenlämpöä liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, ja metaanisulfonyylijohtannaisia käytetään reagenssimäärinä. Tässä keksinnössä esitetään myös yllättävän helppo mesylaatin (III) pelkistys, itse asiassa mitään tällaista menetelmää ei ole esitetty tieteellisessä kirjallisuudessa tällaisten enolimesylaattien pelkistämiseksi vastaviksi eeni-funktioiksi, tällaista reaktiota on tuskin tunnettu lainkaan.

25

30

Tämä menetelmä tarjoaa selvän edun kalliiden 5-substituoitujen urasiilien valmistuksessa lähtien halvoista barbituurihappojohdannaisista. Tämän menetelmän pitäisi olla myös erityisen edullinen teolliselta kannalta katsottuna

35

helppokäyttöisyyden ja alhaisten reagenssikustannusten vuoksi ja helppojen ja mietojen reaktio-olosuhteiden vuoksi. Edelleen tämän menetelmän avulla vältetään vaarallisten materiaalien käyttö, jolloin voidaan käyttää suurempimittakaavaista tuotantoa ja turvallisempaa valmistusta.

Erityisesti tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä tyyppillisesti saatetaan yllä määritellyn kaavan II mukaisen yhdisteen orgaaninen tai epäorgaaninen suola reagoimaan sopivan metaanisulfonijohdannaisen kanssa, jolloin yhtä kaavan II mukaisen suolan moolia kohti käytetään korkeintaan kolme moolia metaanisulfonijohdannaista, joka on esimerkiksi metaanisulfonyylikloridi tai -anhydridi, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, lämpötilassa välillä -40 °C - 60 °C, 10 minuutin - yhden vuorokauden ajan.

Sopivia suoloja ovat suolat orgaanisten emästen, kuten esimerkiksi alkyyliamiinien, seka-aryylialkyyliamiinien kanssa tai alkalimetallin, kuten natriumin tai kaliumin kanssa. Edullisia suoloja ovat alkyyliamiinien, kuten esimerkiksi trialkyyliamiinien kanssa muodostetut suolat.

Sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi (DMF), tetrahydrofuraani, dimetyylisulfoksidi, metyleenikloridi, asetonitriili ja aseton, jolloin edullisia ovat polaariset liottimet, esim. dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraani tai asetonitriili.

Yllä määritellyn kaavan III mukaisten yhdisteiden pelkistys suoritetaan sopivassa liuottimessa sopivan katalyytin läsnäollessa ja molekylaarisen vedyn tai sopivan pelkistysaineen läsnäollessa lämpötilassa -20 °C - 60 °C kymmenen minuutin - muutaman, esimerkiksi kymmenen tunnin ajan.

Sopivia liuottimia ovat alkoholit, vesi ja etikkahappo, jolloin edullisia ovat metanoli, etanoli, propanoli, butanoli, vesi tai alkoholi-vesi-seokset.

- 5 Sopivia katalyyttejä ovat siirtymämetallit, jolloin edullinen katalyytti on Pd/C, Pd/CaCO<sub>3</sub>, Pd/BaSO<sub>4</sub> tai Pt-katalyytti.

10 Lähtöaineet ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, kuten edellä on esitetty, kaavan mukaiset määritellyt yhdisteet ovat käyttökelpoisia väliaineina terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistuksessa.

- 15 Erityisesti tämän keksinnön kohteena on sellaista kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa R<sub>1</sub> on edullisesti:

- a) vety tai halogeeniatomi, vielä edullisemmin vety tai fluori-  
atomit,
- 20 b) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joita ovat halogeeni, hydroksi tai C<sub>1</sub>- tai C<sub>2</sub>-alkoksi, vielä edullisemmin substituoimaton tai halogeenilla, tyypillisesti fluorilla substituoitu C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-,  
25 tyypillisesti C<sub>1</sub>- tai C<sub>2</sub>-alkyyli,
- c) fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C<sub>1</sub>- tai C<sub>2</sub>-alkyyli- tai -alkoksiryhmällä, vielä edullisemmin substituoimaton fenyylirengas,
- d) ryhmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, jossa n = 1-4, vielä edullisemmin n  
30 = 1 tai 2. Ar on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, kuten yllä kohdassa c) on määritelty.

Kaikkein edullisin tämän keksinnön mukainen suoritusmuoto kohdistuu kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen,  
35 joissa R<sub>1</sub> on vety tai fluori-atomit, tai C<sub>1</sub>- tai C<sub>2</sub>-alkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, edullisesti fluorilla,

tai substituoimaton  $(CH_2)_nAr$ -ryhmä, jossa n on 1 tai 2, edullisesti 1.

Seuraavat esimerkit kuvaavat, vaan eivät rajoita keksintöä.

#### Esimerkki 1

##### 10 5-bentsyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Liuos, jossa oli metaanisulfonyylikloridia (1,4 ml) DMF:ssä (20 ml), tiputettiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5-bentsyyli-2,4,6-(1H,3H)-pyrimidiinitrionin trietyyliammoniumsuolaa (5 g) DMF:ssä (210 ml). Tunnin kuluttua suurin osa liuottimesta poistettiin tyhjössä. Jäännössuspensio kaadettiin sitten jää-vesi-seokseen, ja saostunut valkea kiinteä aine kerättiin suodattamalla, jolloin kuivaamisen jälkeen saatiin otsikkoyhdiste (4 g, 36,2 %:n saanto).

MS (EI): 296  
 UV (Diox.)  $\lambda_{max}$ (nm): 259,6  
 IR (nujol mull)  $cm^{-1}$ : 1715, 1670-1650 (leveä)  
 25 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,9 (bs, 1H), 11,45 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

##### 30 5-metyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

##### 5-etyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

##### 5-propyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

##### 35 5-butyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

5-fluori-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiini-  
nidioni

5-trifluorimetyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-  
pyrimidiiniidioni

- 5 5-(2-trifluorietyyli)-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-  
(1H,3H)-pyrimidiiniidioni  
6-metaanisulfonyylioksi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,31 (bs, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).

10

#### Esimerkki 2

5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni

- 15 Liuos, jossa oli 5-bentsyyli-6-metaanisulfonyylioksi-2,4-  
(1H,3H)-pyrimidiiniidionia (3 g) ja  $Et_3N$ :a (2,1 ml) MeOH:-  
ssa, hydrattiin Pd/C:n (5%) (0,3 g) läsnäollessa kolmen  
tunnin ajan 35 °C:ssa. Lisättiin 5%:ista NaOH:ta (2,5  
ekviv.) ja katalyytti suodatettiin pois. Liuos hapotet-  
20 tiin pH-arvoon 2 10%:isella HCl:llä. Saostunut valkoinen  
kiinteä aine kerättiin sitten suodattamalla, pestiin ve-  
dellä ja eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saa-  
tiin haluttu 5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni:  
1,635 g, 79,8 %:n saanto.

25

UV (Diox.)  $\lambda_{max}$ (nm): 260,4

IR (nujol mull)  $cm^{-1}$ : 1745, 1690 (sh), 1670

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,07 (s, 1H), 10,69 (bs, 1H), 7,23 (m, 6H), 3,3 (s, 2H).

30

Samalla tavalla, lähtien vastaavasta mesylaatista, val-  
mistettiin seuraavat yhdisteet:

5-metyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni, sul.p. >300 °C,  
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,21 (m, 1H), 1,75 (d, 3H)

- 35 5-etyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni

5-propyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni

5-butyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiiniidioni, sul.p. 286-287°C.

**Esimerkki 3**5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

- 5 Reaktio suoritettiin kuten esimerkissä 2, paitsi että hydraus suoritettiin huoneenlämmössä 6 tunnin ajan, jolloin saatiin haluttu 5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni, saanto 70 %.
- 10 Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:  
5-fluori-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni, sul.p. 283 °C (haj.), NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11,36 (bs, 1H), 10,60 (bs, 1H), 7,50 (m, 1H)  
5-trifluorimetyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni  
 15 5-(2-trifluorietyyli)-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

**Esimerkki 4**5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

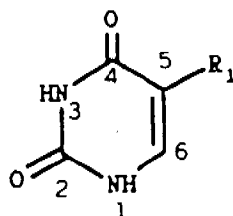
- 20 Reaktio suoritettiin samoin kuin esimerkissä 2, paitsi että liuotin oli vesi-etanoli-seos (10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste 88 %:n saannolla.
- 25 Samalla tavalla valmistettiin 2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni, sul.p. >300 °C. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,00 (bs, 2H), 7,39 (d, 1H, J=7,4 Hz), 5,45 (d, 1H, J=7,4 Hz)

**Esimerkki 5**5-bentsyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

- 30 Reaktio suoritettiin kuten esimerkissä 4 on kuvattu, huoneenlämmössä 10 tunnin ajan. Otsikkoyhdiste saatiin 50  
 35 %:n saannolla.

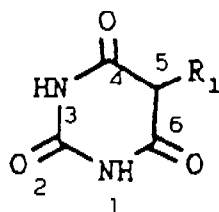
# Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



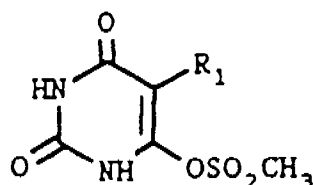
(I)

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, tai mahdollisesti substituoitua alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmää, t u n n e t t u siitä, että muutetaan kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen suola kaavan III mukaiseksi mesylaattijohdannaiseksi



III

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä ja sitten pelkistetään tämä kaavan III mukainen yhdiste, jolloin saadaan haluttu kaavan I mukainen yhdiste.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen muuttaminen sen kaavan III mukaiseksi johdannaiseksi suorite- taan saattamalla kaavan II mukaisen yhdisteen orgaaninen tai epäorgaaninen suola reagoimaan sopivan metaanisulfo-

nyylijohtannaisen kanssa, jolloin yhtä kaavan II mukaisen suolan moolia kohti käytetään korkeintaan kolme moolia metaanisulfonyylijohtannaista, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, lämpötilassa välillä  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 minuutin - yhden vuorokauden ajan.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että sopiva suola on orgaanisen emäksen tai alkalimetallin kanssa muodostettu suola ja sopiva liuotin on dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani, dimetyylisulfoksidi, metyleenikloridi, asetonitrili tai aseton.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että kaavan III mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan sopivassa liuottimessa sopivan katalyytin läsnäollessa ja molekylaarisen vedyn tai sopivan pelkistysaineen läsnäollessa lämpötilassa  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  kymmenen minuutin - kymmenen tunnin ajan.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että sopiva liuotin on alkoholi, vesi, etikkahappo tai kahden tai useamman näistä seos, ja sopiva katalyytti on jokin siirtymämetalleista.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että  $R_1$  on

- a) vety tai halogeeniatomi,
- b)  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joita ovat halogeeni, hydroksi tai  $C_1$ - tai  $C_2$ -alkoksi,
- c) fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_1$ - tai  $C_2$ -alkyyli- tai -alkoksiryhmällä,
- d) ryhmä  $-(CH_2)_nAr$ , jossa  $n = 1-4$ , ja Ar on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, kuten yllä kohdassa c) on määritelty.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että  $R_1$  on vety tai fluoriatomi, tai  $C_1$ -  
tai  $C_2$ -alkyyli-ryhmä, joka on substituimaton tai  
substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla,  
5 tai mainittu  $-(CH_2)_nAr$ -ryhmä, jossa  $n$  on 1 tai 2.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että saatava patenttivaatimuksessa 1  
määritelty kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R_1$  tarkoittaa  
10 bentsyyli-ryhmää, muutetaan 5-bentsyyliasyklouridiiniksi  
seuraavan kaavion mukaisesti

