

387102



387102

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> A01 A01
SUBCLASE <u>D</u> A N

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

AMCHEM PRODUCTS, INC., una corporación de Pensilvania, y de THE SHERWIN WILLIAMS COMPANY, una corporación de Ohio, ambas de nacionalidad norteamericana, domiciliadas, respectivamente, en Brookside Avenue, Ambler, Pennsylvania, USA, y en 101 Prospect Avenue, Cleveland, Ohio, USA.; por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDOPYRIMIDINA - DIONAS SUSTITUIDAS Y DISUSTITUIDAS".

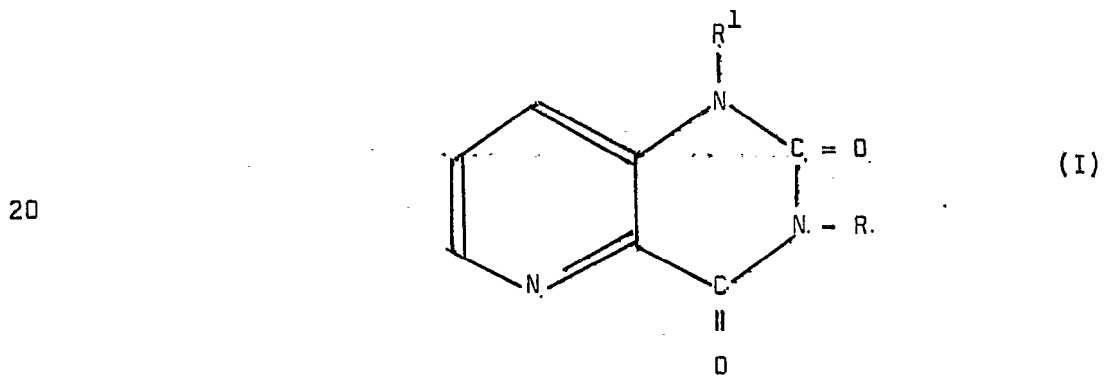
.....000000.....



Este invento concierne al procedimiento para la preparación de pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas 3-sustituídas y a sus análogos 1,3-disustituídos.

5 Se ha encontrado que ciertas nuevas pirido-[3,2-d]-
pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3-sustituídas y sus análogos
1,3-disustituídos poseen un amplio espectro de actividad en
calidad de reguladores del crecimiento de las plantas. Estos
nuevos compuestos que serán identificados a continuación con
más detalle, poseen un excelente equilibrio de alta eficacia
10 como reguladores del crecimiento de las plantas unido con un
costo de producción y/o de uso relativamente bajo.

De acuerdo con este invento se describe el proce-
dimiento para la preparación de nuevos compuestos con un am-
plio espectro de actividad como reguladores del crecimiento
15 de las plantas, pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas
3-sustituídas y 1,3-disustituídas conformes a la fórmula ge-
neral



25 (en que R y R¹ son siempre distintos, R¹ es un átomo de hidró-
geno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono y R es
un grupo alcohilo, un grupo cicloalcohilo que tiene 3 a 8



átomos de carbono, o un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono o el grupo β -C_nH_{2n}, en que β es un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo mono o di-sustituido que lleva uno o dos sustituyentes metilo y/o metoxi y/o cloro, un grupo piridilo o un grupo tetrahydrofurfurilo y n es 1 o 2; o así como sales, derivados de la función cetona, y sus complejos.

Las sales pueden ser sales por adición de ácido formadas con los átomos de nitrógeno en los compuestos de fórmula I anterior, o sales formadas con las bases por la forma enólica de sus funciones cetona. Otros derivados posibles de las funciones cetona son cetales y semicarbazonas. Se pueden formar complejos con compuestos fenólicos.

Pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas 3 sustituidas y 1,3-disustituidas específicas preferidas de fórmula general I anterior son las siguientes:

- *3-sec-butil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- *3-isopropil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- *3-ciclohexil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-etil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-n-propil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- *3-alil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-propargil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-ciclo-propil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-n-butil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- 3-(2-etilhexil)-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;
- *3-ciclooctil-pirido- β ,2-d γ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;



1971

*3-bencil-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-ciclopentil-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-cicloheptil-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3- α -fenetil-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

5 3-(2,2-dimetoxietil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(2-clorobencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(3-clorobencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(4-clorobencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(3,4-diclorobencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

10 3-(2,4-diclorobencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(4-metoxibencil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(2- $\overline{2}$ -piridilet $\underline{7}$)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

3-(3-piridilmetil)-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona; y

3-tetrahidrofurfuril-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona;

15 así como sus análogos 1-alcohilocós, notablemente:

*1-metil-3-isopropil-pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona,

y las sales, derivadas y complejos de todos estos compuestos

3-sustituídos y 1,3-disustituídos. Los compuestos que son ac-

tualmente preferidos más especialmente teniendo en cuenta el

20 balance de sus propiedades, son los marcados anteriormente

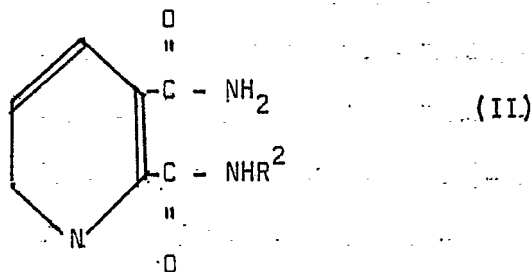
con un asterisco. De acuerdo con otro aspecto del presente

invento se crean también procedimientos para la preparación de

ciertas de las nuevas pirido- $\overline{3}$,2- $\underline{d7}$ -pirimidina-2,4-(1H,3H)-dio-

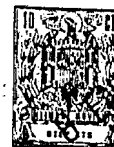
25 nas 3-sustituídas de fórmula general I anterior, en que una

N²-sustituída-2,3-piridina-dicarboxamida de fórmula general



5 (en que R² es un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo que
 tiene 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo alquileo que tie-
 ne 2 a 8 átomos de carbono, o el grupo $\phi-C_nH_{2n}$ - en que ϕ
 es un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo mono- o
 disustituido por metilo y/o metoxi y/o cloro, un grupo piridilo
 10 o un grupo tetrahydrofurilo y n es 1 ó 2, es hecha reaccionar
 con un hipohalito de metal alcalino o de metal alcalino-tér-
 reo en la presencia de un hidróxido de metal alcalino o de
 metal alcalino-térreo.

15 Por razones económicas, el hipohalito empleado es
 preferiblemente hipoclorito de sodio, y el hidróxido de so-
 dio. La reacción se lleva a cabo de la manera más convenien-
 te en solución en cualquier disolvente inerte conveniente.
 Aunque se pueden emplear ciertamente otros disolventes, ta-
 les como alcoholes, el disolvente preferido es agua aunque
 20 solo sea por razones económicas. La reacción tiene lugar
 espontáneamente a temperaturas normales, es decir dentro
 del margen desde 0 a 100°C. Todas las temperaturas aquí in-
 dicadas están expresadas en grados centígrados, a menos que se
 indique otra cosa de modo explícito. La reacción, sin embar-
 25 go, transcurre con la máxima rapidez a temperaturas elevadas



de 50 a 100°C, y el margen preferido de temperaturas es de 60 a 80°C.

5 Para lograr los mejores rendimientos, se deberán mezclar en primer lugar el hipohalito y el hidróxido, y la N²-sustituída-2,3-piridina-dicarboxamida de fórmula general II anterior deberá ser añadida después a esta mezcla. Por la misma razón, el hipohalito y la dicarboxamida de fórmula II deberán ser hechas reaccionar en cantidades aproximadamente equimolares. Cuando se utiliza agua como disolvente, se
10 obtienen rendimientos óptimos si se emplean aproximadamente 2 litros de agua por cada mol de la dicarboxamida de fórmula general II.

Las pirido- $\overline{3}$,2- \underline{d} 7-pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas 3-sustituídas preparadas por el procedimiento antes descrito
15 pueden ser convertidas en las correspondientes 1-alcohol-3-sustituído-pirido/ $\overline{3}$,2- \underline{d} 7-pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas de fórmula general I, haciéndolas reaccionar con el agente alcoholante apropiado.

El invento se extiende, desde luego, a las pirido- $\overline{3}$,2- \underline{d} 7-pirimidina-2,4-(1H,3H)-dionas 3-sustituídas y 1,3-disustituídas de fórmula general I y a sus sales, derivados cetónicos y complejos, cuando se preparan por uno cualquiera de los procedimientos aquí descritos.
20

Con el fin de que el invento pueda ser comprendido bien, se darán ahora, aunque solo a título de ilustración,
25 un cierto número de ejemplos para mostrar detalles de la preparación de los compuestos actualmente preferidos de



fórmula general I, y de la preparación de sales, derivados cetónicos y sus complejos.

EJEMPLO I

Preparación de 3-sec-butil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 Un matraz de 22 litros equipado con un agitador y un termómetro, y rodeado por una envolvente de caldeo fue cargado con 6 litros de agua, 369 g de hidróxido de sodio y 11,65 litros de solución acuosa que contenía 745 g de NaOCl. Se comenzó la agitación, y se continuó a todo lo largo de la

10 reacción. Cuando estuvo completa esta operación de carga, la temperatura de la carga era de 34°; después se añadieron 2,2 Kg de N²-sec-butil-2,3-piridina-dicarboxamida a la solución de NaOCl-NaOH en el matraz. Después que se disolvió la piridina dicarboxamida, la temperatura de la mezcla de reac-

15 ción era de 33°; después la mezcla de reacción fué calentada durante un total de aproximadamente 50 minutos. La temperatura después de 20 minutos de caldeo era de 60°, y después de 50 minutos de caldeo era de 67°. Después se retiró la envolvente de caldeo, y el matraz fue sumergido en un baño de

20 hielo durante aproximadamente 1 hora y 45 minutos; la temperatura final del producto de reacción era de 17°. Después, un recipiente con una cubida de aproximadamente 75 litros fue cargado con 600 ml de ácido acético glacial y fue sumergido en un baño de hielo. Después, el producto de reacción

25 fué añadido gradualmente al ácido acético en el recipiente,

387102



con agitación. La velocidad de adición del producto de reacción
fué controlada de manera que la temperatura del líquido en el
recipiente permaneció dentro del margen de 10 a 15°. El pH del
líquido en el recipiente fue vigilado, y se efectuaron adicio-
5 nes de ácido acético glacial, según se requería, para evitar
que su pH se elevase por encima de aproximadamente 6. El
producto 3-sec-butil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona,
que se había separado en forma de un precipitado desde blan-
cuzco a crema, fué separado de las aguas madres por filtra-
10 ción, utilizando un embudo Buchner. El producto final fue la-
vado con agua corriente y fue secado en un horno de aire cir-
culante en que el aire era mantenido a una temperatura dentro
del margen de 80 a 100°. La recuperación total de producto
secado ascendió a 2,45 kg, o 95% de la teoría. Se determinó
15 por análisis de resonancia magnética nuclear que el producto
era en 87%, más o menos 4%, 3-sec-butil-pirido/3,2-d7-pirimidina-
2,4(1H,3H)-diona. El resto del producto era 3-sec-butil-pi-
rido/2,3-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La presencia del
compuesto de la familia 2,3-d7 es atribuible a una impureza
20 en el material de partida de amida.

EJEMPLO II

Preparación de 3-isopropil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-
diona.

Un matraz de 22 litros equipado con un agitador y
25 un termómetro, y rodeado por una envolvente de caldeo, fue
cargado con 8 litros de agua, 398 g de hidróxido de sodio y 9,5



litros de solución acuosa que contenía 595 g de NaOCl. Se comenzó la agitación, y se continuó a todo lo largo de la reacción. Cuando estuvo completa esta operación de carga, la temperatura de la carga era de 31°; después, se añadieron 1,76 kg de N²-isopropil-2,3-piridina-dicarboxamida a la solución de NaOCl-NaOH en el matríz. Después que se disolvió la piridina-dicarboxamida, la temperatura de la mezcla de reacción era de 33°; después, la mezcla de reacción fue calentada durante un total de aproximadamente 55 minutos. La temperatura después de 10 minutos de caldeo era de 40°, después de 15 minutos era de 44°, después de 21 minutos era de 52°, después de 25 minutos era de 60° y después de 55 minutos era de 63°. Después, se retiró la envolvente de caldeo y el matríz fué sumergido en un baño de hielo durante aproximadamente 2 horas y 50 minutos; la temperatura final del producto de reacción era de 10°. La mezcla de reacción fue acidificada a continuación efectuando una adición gradual de ácido acético glacial, hasta un pH de 6. La velocidad de adición de ácido acético fue controlada de manera que la temperatura de la mezcla de reacción en el matríz permaneció dentro del margen de 10 a 15°. El producto 3-isopropil-pirido[3,2-d]7-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, que se había separado en forma de un precipitado desde blancuzco a crema, fue separado de las aguas madres por filtración, utilizando un embudo Buchner. El producto final fue lavado con agua corriente y fue secado en un horno de aire circulante en que el aire era mantenido a una temperatura dentro del margen de 80 a 100°.



La recuperación total de producto anhidro, punto de fusión 238-244°C, ascendió a 1,48 kg, o 89,8% de la teoría. Se determinó por análisis de resonancia magnética nuclear que el producto era en 98%, más o menos 2%, 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ -pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El resto del producto, si lo había, era 3-isopropil-pirido/ $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ -pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La presencia del compuesto de la familia $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$, si lo hay, es atribuido a una impureza en el material de partida de amida.

Se observará que, en el procedimiento descrito en el ejemplo I, el producto de reacción fué añadido a ácido acético glacial, mientras que en el procedimiento descrito en el Ejemplo II, se añadió ácido acético glacial al producto de reacción. Se ha encontrado que, en algunos casos, el procedimiento del ejemplo II hace que el producto de diona aparezca como un sólido pegajoso; esto causa dificultades en el "trabajo" o "tratamiento". Dicha dificultad es hecha mínima, o eliminada absolutamente, cuando se utiliza la técnica del ejemplo I; por lo tanto, se prefiere este procedimiento.

EJEMPLOS III a XXV.

Se han producido por el método antes descrito otros numerosos compuestos del invento. La información que concierne a los materiales de partida, a las magnitudes de las cargas, al producto final y al rendimiento de preparaciones representativas de éstos, está presentada en la Tabla I siguiente:

T A B L A I

Ejemplo	Amida de partida		Hipohalito metálico		Base Nombre o fórmula	Agua añadida ml.	
	Nombre	gramos	Nombre o fórmula	gramos			Nombre o fórmula
III	N ² -ciclohexil- 2,3-piridina- dicarboxamida	1985	NaOCl	580	NaOH	396	8,000
IV	N ² -etil-2,3- piridina-di- carboxamida	10	NaOCl	3,9	NaOH	2,06	25
V	N ² -propil-2,3- piridina-di- carboxamida	41,4	NaOCl	14,9	NaOH	8,3	300
VI	N ² -alil-2,3- piridina-di- carboxamida	30,8	NaOCl	11,2	NaOH	6,1	230
VII	N ² -propargil-2,3- piridina-dicar- boxamida	20,5	NaOCl	7,5	NaOH	4,1	150
VIII	N ² -ciclopropil-2,3- piridina-dicarbo- xamida	14	NaOCl	5,2	NaOH	3	120
IX	N ² -butil-2,3- piridina-dicar- boxamida	22,1	NaOCl	7,5	NaOH	4,1	350
X	N ² -(2-etilhexil)- 2,3-piridina dicarboxamida	41,6	NaOCl	11,2	NaOH	6,1	230

387102

8



TABLA I (continuación)

Ejemplo	Amida de partida		Hipohalito metálico		Base Nombre o fórmula	Agua añadida ml.	
	Nombre	gramos	Nombre o fórmula	ml. de solución			gramos
XI	N ² -ciclooctil- 2,3-piridina- dicarboxamida	5	NaOCl	2,7	NaOH	1,49	80
XII	N ² -bencil-2,3- piridina-dicar- boxamida.	51,1	NaOCl	14,9	NaOH	8,3	300
XIII	N ² -cicloheptil- 2,3-piridina- dicarboxamida	46,6	NaOCl	16	NaOH	16	700
XIV	N ² -cicloheptil- 2,3-piridina- dicarboxamida	46,0	NaOCl	14,9	NaOH	14	800
XV	N ² -α-fenetil- 2,3-piridina dicarboxamida	25,3	NaOCl	14,9	NaOH	8	500
XVI	N ² -(2,2-dimetoxietil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	44,3	NaOCl	14,9	NaOH	16	700

387102



1971

TABLA I (continuación)

Ejemplo	Amida de partida		Hipohalito metálico		Nombre o fórmula	Base o fórmula	Agua añadida ml
	Nombre	gramos	Nombre o fórmula	gramos			
XVII	N ² -(2-clorobencil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	29	NaOCl	14,9	NaOH	8	500
XVIII	N ² -(3-clorobencil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	56,2	NaOCl	22,4	NaOH	16	1200
XIX	N ² -(4-clorobencil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	33	NaOCl	8,3	NaOH	9	600
XX	N ² -(3,4-dicloro- bencil)-2,3-piridina- dicarboxamida	39,7	NaOCl	14,9	NaOH	10	800
XXI	N ² -(2,4-dicloro- bencil)-2,3-piridina- dicarboxamida	36,8	NaOCl	14,9	NaOH	8	800
XXII	N ² -(4-metoxibencil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	23,8	NaOCl	6,8	NaOH	8	500
XXIII	N ² -(2-piridilietil)- 2,3-piridina- dicarboxamida	42	NaOCl	17,1	NaOH	12	800

387102



387102



TABLA I (continuación)

Ejemplo	Amida de partida		Hipohalito metálico		Base Nombre o fórmula	Agua añacida ml.
	Nombre	gramos	Nombre o fórmula	ml. de solución		
XXIV	N ² -(3-piridilmetil)- 2,3-piridina dicarboxamida	51,3	NaOCl	15,6	NaOH	1000
XXV	N ² -tetrahydrofurfuril- 2,3-piridina dicarboxamida	35,4	NaOCl	14,9	NaOH	600

PRODUCTO FINAL

Ejemplo	Nombre	Rendimiento (gramos)
III	3-ciclohexil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	1,925
IV	3-etil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	6,3
V	3-n-propil $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina- 2,4(1H,3H)-diona	25
VI	3-alil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina- 2,4(1H,3H)-diona	10
VII	3-propargil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	0,5
VIII	3-ciclopropil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ - pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	2,9
IX	3-n-butil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	16,3
X	3-(2-etilhexil)-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	36,7
XI	3-ciclooctil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	4,5
XII	3-bencil-pirido $\overline{3}$,2-d $\overline{7}$ pirimidina- 2,4(1H,3H)-diona	22,6



387102



PRODUCTO FINAL

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Rendimiento (gramos)</u>
XIII	3-ciclopentil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	89,3
XIV	3-cicloheptil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	99,4
XV	3- α -fenetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	77,0
XVI	3-(2,2-dimetoxietil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	48,0
XVII	3-(2-clorobencil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	38,8
XVIII	3-(3-clorobencil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	29
XIX	3-(4-clorobencil)-pirido[3,2-d]piridina-2,4(1H,3H)-diona	21,7
XX	3-(3,4-diclorobencil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	24
XXI	3-(2,4-diclorobencil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	48,8
XXII	3-(4-metoxibencil)-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	44,5

387102

8 EN



PRODUCTO FINAL

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Rendimiento (gramos)</u>
XXIII	3-(2-(2-piridiletil)pirido[3,2-d] pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	64,2
XXIV	3-(3-piridilmetil)pirido[3,2-d] pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	41,0
XXV	3-tetrahidrofurfuril-pirido[3,2-d] pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	68,5



1971

La lectura de tiempo y temperatura para cada una de las reacciones representadas por los ejemplos indicados en la tabla I están presentadas en la Tabla II siguiente. El tiempo cero es cuando la amida es añadida a la mezcla de reacción.

5

TABLA II

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>	
10	III	<u>0',00"</u>	<u>23^o</u>
		<u>20',00"</u>	<u>36</u>
		<u>32',00"</u>	<u>48</u>
		<u>37',00"</u>	<u>55</u>
		<u>40',00"</u>	<u>60</u>
		<u>43',00"</u>	<u>64</u>
	15		<u>55',00"</u>
		<u>70',00"</u>	<u>60</u>
IV		<u>0', 00"</u>	<u>11^o</u>
20		<u>0',45"</u>	<u>15</u>
		<u>1',30"</u>	<u>18</u>
		<u>2',30"</u>	<u>39</u>
		<u>4',00"</u>	<u>60</u>
		<u>5',30"</u>	<u>78</u>
		<u>7',00"</u>	<u>79</u>
		<u>12',00"</u>	<u>76</u>
25		<u>36',00"</u>	<u>62</u>
		<u>47',00"</u>	<u>16</u>



·TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>	
5	V	<u>0',00"</u>	<u>17^o</u>
		<u>2',00"</u>	<u>24</u>
		<u>4',00"</u>	<u>42</u>
		<u>5',00"</u>	<u>55</u>
		<u>8',00"</u>	<u>69</u>
		<u>10',00"</u>	<u>68</u>
		<u>12',00"</u>	<u>65</u>
10		<u>25',00"</u>	<u>52</u>
	VI	<u>0',00"</u>	<u>15^o</u>
15		<u>1',00"</u>	<u>22</u>
		<u>3',00"</u>	<u>50</u>
		<u>4',00"</u>	<u>75</u>
		<u>5',00"</u>	<u>80</u>
		<u>19',00"</u>	<u>86</u>
		<u>35',00"</u>	<u>86</u>
20	VII	<u>0',00"</u>	<u>15,5^o</u>
		<u>1',00"</u>	<u>34</u>
		<u>2',00"</u>	<u>37</u>
		<u>9',00"</u>	<u>60</u>
		<u>16',00"</u>	<u>60</u>
		<u>41',00"</u>	<u>60</u>



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
VIII	<u>0',00"</u>	<u>15°</u>
	<u>1',00"</u>	<u>30</u>
	<u>2',00"</u>	<u>31</u>
	<u>3',00"</u>	<u>50</u>
	<u>4',00"</u>	<u>70</u>
	<u>7',00"</u>	<u>80</u>
	<u>17',00"</u>	<u>75</u>
	<u>22',00"</u>	<u>71</u>
IX	<u>37',00"</u>	<u>60</u>
	<u>0',00"</u>	<u>24°</u>
	<u>3',00"</u>	<u>25</u>
	<u>4',00"</u>	<u>26</u>
	<u>8',00"</u>	<u>50</u>
	<u>11',00"</u>	<u>80</u>
	<u>15',00"</u>	<u>85</u>
	<u>25',00"</u>	<u>91</u>
	<u>40',00"</u>	<u>91</u>
	<u>55',00"</u>	<u>23</u>



TABLA II (continuación)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
	X	<u>0',00"</u>	<u>18°</u>
5		<u>5',00"</u>	<u>20</u>
		<u>6',00"</u>	<u>41</u>
		<u>7',00"</u>	<u>80</u>
		<u>9',00"</u>	<u>84</u>
		<u>25',00</u>	<u>86</u>
10		<u>37',00</u>	<u>84</u>
	XI	<u>0',00"</u>	<u>19°</u>
		<u>7',00"</u>	<u>28,5</u>
		<u>10',00"</u>	<u>62,5</u>
		<u>12',00"</u>	<u>72</u>
15		<u>15',00"</u>	<u>75</u>
		<u>16',00"</u>	<u>79</u>
		<u>17',00"</u>	<u>84</u>
		<u>30',00"</u>	<u>89</u>



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
XII	0',00"	17 ^a
	2',00"	22,5
	3',00"	23
	4',00"	38
	5',00"	55
	6',00"	70
	8',00"	80
	15',00"	80
	30',00"	61
35',00"	58	
XIII	0',00"	16
	5',00"	21
	20',00"	40
	30',00"	60
	40',00"	69
	60',00"	62
XIV	0',00"	16
	15',00"	21
	30',00"	45
	34',00"	51
	40',00"	60
	70',00"	64



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
XV	0',00"	20 ^o
	3',00"	21
	13',00"	43
	18',00"	53
	27',00"	67
	43',00"	65
	48',00"	60
XVI	0',00"	20
	1',00"	25
	10',00"	30
	25',00"	50
	30',00"	60
	45',00"	67
	60',00"	67



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Temperatura</u>
	<u>Minutos- Segundos</u>	
XVII	0',00"	18 ^a
	17',00"	44
	20',00"	57
	25',00"	63
	40',00"	77
	45',00"	76
	60',00"	65
XVIII	0',00"	12
	9',00"	15
	37',00"	35
	49',00"	50
	65',00"	70
	89',00"	69
XIX	0',00"	16
	5',00"	19
	15',00"	42
	25',00"	60
	35',00"	68
	45',00"	70
	50',00"	57



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u>	
	<u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
XX	0',00"	13 ^a
	5',00"	15
	20',00"	19
	30',00"	52
	40',00"	61
	72',00"	67
	75',00"	70
XXI	0',00"	12
	25',00"	14
	50',00"	19
	85',00"	22
	145',00"	58
	165',00"	73
	190',00"	70
XXII	0',00"	17
	7',00"	30
	22',00"	63
	27',00"	66
	52',00"	62



TABLA II (continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Tiempo</u> <u>Minutos-Segundos</u>	<u>Temperatura</u>
XXIII	0',00"	10 ^o
	2',00"	15
	20',00"	50
	35',00"	70
	40',00"	65
XXIV	0',00"	15
	1',00"	20
	5',00"	25
	15',00"	45
	18',00"	50
	28',00"	70
	30',00"	72
	35',00"	70
	50',00"	60
XXV	0',00"	15
	5',00"	20
	15',00"	40
	18',00"	50
	23',00"	60
	30',00"	70
50',00"	62	



Las estructuras de los compuestos finales de los ejemplos III a XXV fueron confirmadas por análisis elemental, y por espectros de resonancia magnética nuclear y de infrarrojos.

5 La producción de pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3-sustituídas de este invento en que el sustituyente en posición 3 es una alcoholenoimina o arilo, es descrita aquí subsiguientemente. Las otras pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3-sustituídas de este invento pueden ser
10 preparadas por los procedimientos descritos en los ejemplos I y II, anteriores, sustituyendo la apropiada dicarboxamida por los materiales de partida N²-sec-butil-2,3-piridina-dicarboxamida y N²-isopropil-2,3-piridina-dicarboxamida.

EJEMPLO XXVI

15 Preparación de 3-isopropil-1-metil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Un matraz de tres bocas de 250 ml parcialmente sumergido en un baño de hielo, y equipado con un agitador, condensador, termómetro, embudo de adición, tubos de entrada y
20 de salida de gas, y sistema de atmósfera de nitrógeno, fué montado. Se abrió el paso de nitrógeno y se cargaron en el matrás 1.3 g de NaH (lavados en éter de petróleo) y 50 ml de dimetilformamida. Se comenzó la agitación y se continuó a todo lo largo de la reacción. La temperatura en este punto era
25 de 25°. Veinte minutos más tarde la temperatura había descendido a 18°. En este momento, se cerró el paso de nitrógeno,



y comenzó la adición de 10,3 g de 3-isopropil-pirido[3,2-d] pirimidina-2,4(1H,3H)-diona disuelta en 110 ml de dimetilformamida. Comenzó a formarse una suspensión de color gris claro, que viró a pardo durante los 20 minutos que se necesitaban para completar la operación de carga de la diona. Después de completarse la operación de carga de la diona, se introdujeron 2,5 g de CH₃Cl dentro de la mezcla de reacción a la velocidad de 0,5 g por minuto. Se formó una solución de color pardo claro turbio o nebuloso, que viró a pardo espeso según avanzaba la adición. La temperatura en este punto era de 21°. A continuación se cargaron otros 2,5 g de CH₃Cl a la velocidad de 0,5 g por minuto. Precipitaron sólidos, formando una suspensión coloreada de naranja rojo. La temperatura en este punto era de 26° y el pH estaba entre 8 y 9. La suspensión fué agitada durante 3 horas adicionales. El tiempo total transcurrido en este punto era de 9 horas.

La suspensión fue dejada reposar durante la noche. Después, fue enfriada rápidamente en 1120 ml de agua corriente (una proporción de 7 a 1 de agua a dimetilformamida) formando una solución de color tostado claro transparente. La solución fue agitada durante 1 hora después el pH fue ajustado a 5 con ácido clorhídrico diluído. No se pudieron observar sólidos. Después, la solución fué evaporada parcialmente y el precipitado fue filtrado y secado. El filtrado fue evaporado todavía más, y una segunda tanda fue filtrada y secada.

El rendimiento total fue de 10,1 g, o 91,8% de la teoría. El análisis de infrarrojos estaba de acuerdo con la



1971

estructura de 3-isopropil-1-metil-pirido 7pirimidina-2,4
(1H,3H)-diona.

5 Las otras pirido 3,2-d 7pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 1,3-disustituídos de este invento pueden ser preparadas por el procedimiento descrito en el ejemplo XXVI anterior, sustituyendo por el agente alcoholante apropiado o por la pi
10 rido 3,2-d 7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3-sustituída apropiada a los materiales de partida allí utilizados.

Los mejores rendimientos se obtienen cuando se uti
15 liza un equivalente de base y un equivalente de hipohalito por cada mol de la amida. Sin embargo, se han logrado resultados satisfactorios cuando se utilizó una cantidad tan grande como dos equivalentes del hipohalito por mol de la amida.

Aunque el método antes descrito considera la utili
20 zación de hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, y de hipohalitos de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, se prefieren el hidróxido de sodio y el hipohalito de sodio solamente por razones económicas. Los otros hidróxidos metálicos e hipohalitos metálicos son perfectamente sa
25 tisfactorios, pero su costo es mucho mayor.

El hipohalito metálico puede ser preparado haciendo reaccionar cloro o bromo con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, preferiblemente hidróxido de sodio. Por ejemplo, una solución de hipoclorito de sodio 1 N puede ser preparada haciendo reaccionar
25 79,98 g de NaOH con 70,9 g de cloro (Cl₂) en agua suficiente para constituir un litro. Se puede apreciar que 1 equivalente de



bromo (Br_2) puede sustituir al cloro, para producir una solución de hipobromito de sodio; y de la misma manera, l equivalente de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino-térrico puede sustituir al hidróxido de sodio para producir un hipohalito metálico diferente.

El agua es el medio disolvente preferido para la reacción debido al bajo costo. Se pueden utilizar otros disolventes solos o mezclados con agua, tales como alcoholes o equivalentes, si no interfieren con el curso de la reacción. Sin embargo, no hay ventaja de realizar esto. La cantidad exacta de agua que se ha de utilizar no es crítica. Los mejores resultados se han logrado con aproximadamente 2 litros de agua por mol de la amida de partida. Se han logrado resultados satisfactorios con una cantidad tan grande como 20 litros, y con una cantidad tan pequeña como 1 litro de agua.

Para llevar a cabo el procedimiento descrito en los ejemplos I ó II para producir las composiciones del invento, el hipohalito metálico deberá ser mezclado primeramente con la base, y después se deberá añadir a esto la amida. Si los componentes no son mezclados de esta manera, hay una tendencia a que la amida se hidrolice para formar el ácido correspondiente, dando como resultado menor rendimiento.

La temperatura a la que se conduce la reacción puede oscilar entre 0 y 100°, siendo las más preferidas temperaturas de 60 a 80°. La mezcla de reacción deberá ser mantenida a la temperatura deseada durante aproximadamente 0,5 horas o hasta que un ensayo negativo en cuanto a hipohalito indique el complementamiento de la reacción.



Al final de la reacción, la mezcla de reacción es
enfriada a la temperatura ambiente y es neutralizada con áci
do a un pH dentro del margen de 10 a 4 para precipitar el pro
ducto, que después puede ser recogido por filtración, lavado
5 y secado. El margen de pH preferido es de 5 a 6. Se puede uti
lizar cualquier ácido para el ajuste de pH, pero los más pre-
feridos por razones económicas son ácidos minerales y ácidos
orgánicos simples tales como ácido acético.

Las N-sustituída-2,3-piridina-dicarboxamidas que cons
tituyen una familia de materiales de partida para producir los
10 compuestos de este invento pueden ser preparadas a partir de
los correspondientes ácidos 2,3-piridina-dicarboxílicos de -
acuerdo con el método descrito en el Ejemplo A, a continuación.
La preparación de N²-isopropil-2,3-piridina-dicarboxamida se
15 utiliza como ejemplo.

EJEMPLO A

Un matraz de tres bocas de 2 litros equipado con un
agitador y un termómetro, y sumergido parcialmente en un baño
de aceite fué cargado con 400 g de ácido 2,3-piridina-dicarbo
20 xílico, 400 g de acetamida y 400 ml de anhídrido acético. Se
comenzó la agitación y se continuó a todo lo largo de la reac-
ción. Después, la mezcla de reacción fué calentada rápidamen-
te a una temperatura de 136°C y fué mantenida a esta temperatura
durante 2 horas. Durante este período, el ácido acético que se
25 produjo fué separado por destilación. Al final de este tiempo,
la mezcla fué enfriada, los sólidos fueron eliminados por fil-



tración, y el filtrado fué dejado a un lado. Los sólidos fueron lavados con metanol frío, fueron secados y fueron pesados. El rendimiento fué de 251,6 g de material color tostado claro que tenía un punto de fusión de 239-240°C. El filtrado que ha
5 bía sido dejado a un lado fué concentrado en vacío, y un precipitado de 9,2 g de material color pardo medio que tenía un punto de fusión de 239-240° fué recuperado por filtración. El rendimiento total fué de 260,8 g de 2,3-piridina-dicarboximida. La 2,3-piridina-dicarboximida fué utilizada para preparar N²-
10 isopropil-2,3-piridina-dicarboxamida, de la siguiente manera:

Un matraz de 500 ml equipado con un agitador, condensador, termómetro, borboteador, y embudo de adición, y sumergido parcialmente en un baño de hielo, fué cargado con 29,6 g de 2,3-piridina-dicarboximida y 150 ml de 2-propanol- Se comenzó la agitación del contenido del matraz y se continuó por toda la duración de la reacción. Después, se comenzó y cargó durante un período de 2 minutos una adición de 11,8 g de isopropilamina. Después de la operación de cargado, la mezcla de reacción fué agitada durante 2 horas y 10 minutos adicionales, tiempo durante el cual la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó un valor de 34°. Al final de este tiempo, la suspensión espesa que se había formado fué enfriada a aproximadamente 3°, los sólidos fueron eliminados por filtración, y el filtrado fué
15 dejado a un lado. Los sólidos fueron lavados a continuación con 2-propanol frío y fueron secados. El rendimiento fué de 33,8 g de producto que tenía un punto de fusión de 139-140°C, y fué
20 identificado por espectroscopia de infrarrojos como N²-isopropil-

387102



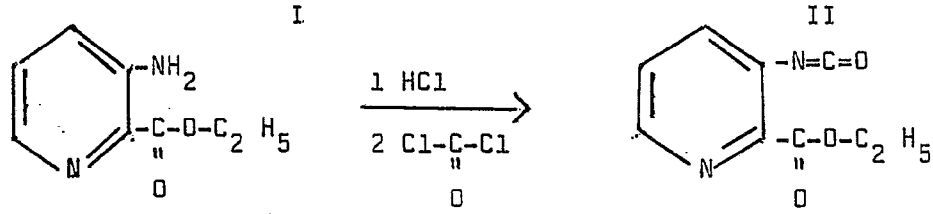
NOV. 1971

2,3-piridina-dicarboxamida.

Los otros materiales de partida de amida utilizados para producir las composiciones de este invento pueden ser preparados sustancialmente de la misma manera, sustituyendo la isopropilamina empleada en el procedimiento precedente por la amina requerida. En algunos casos, se produce una mezcla de isómeros. Si es así, la separación puede realizarse por precipitación prefente o por cromatografía en columna. No todos los compuestos de este invento pueden ser preparados de la manera descrita en los ejemplos I-XXIX. Por ejemplo las pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3-sustituídas, en que el sustituyente en posición 3 es un grupo arilo o un grupo alcohilenoimino, no pueden ser producidas de la manera antes descrita, por lo que se sabe. Pueden ser producidas por otros métodos, sin embargo. Los compuestos alcohilenoimínicos pueden ser producidos por las reacciones ilustradas a continuación:

387102

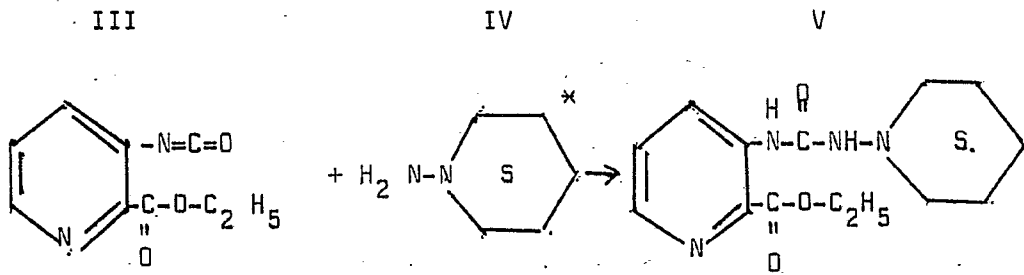
8 ENE



3-aminopicolinato de etilo

3-isocianato-picolinato de etilo

5



3-isocianato picolinato de etilo

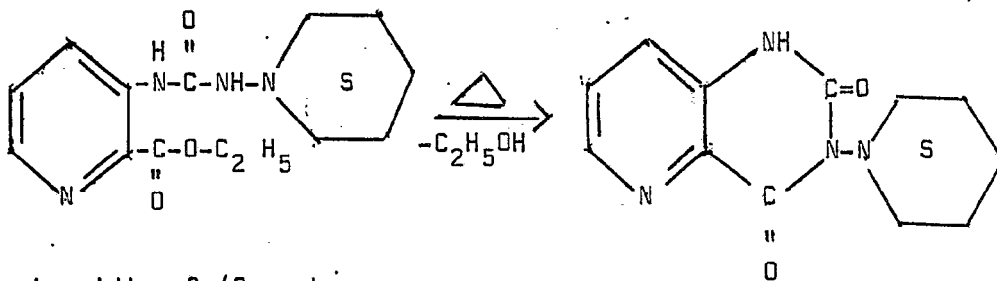
N-aminopiperidina

1-piperidino-3-(2-carboe-toxi-3-piridil)urea

10

VI

VII



15

1-piperidino-3-(2-carboe-toxi-3-piridil)urea

3-piperidino-pirido[3,2-d]pi-rimidina-2,4(1H,3H)-diona.

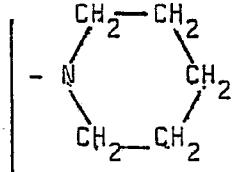
20

* El símbolo



se utiliza aquí y en las reivindicaciones si-guientes para que

signifique



25

387102



1971

El ejemplo siguiente ilustra la preparación de 3-piperidino-pirido[3,2-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

EJEMPLO XXVII

Preparación de 3-piperidino-pirido[3,2-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5

Preparación de 3-aminopicolinato de etilo

10

15

20

25

Se produjo 3-aminopicolinato de etilo a partir de 49 g de ácido 3-aminopicolínico y 80 ml de ácido sulfúrico (*) disuelto en 200 ml de etanol anhidro. Los reaccionantes fueron combinados y calentados bajo reflujo durante 16 horas; y la mezcla de reacción fué vertida a continuación sobre 3 litros de hielo triturado y fué neutralizada con bicarbonato de potasio sólido. Un precipitado sólido que se formó fué separado a partir de la fase de agua-etanol-ácido sulfúrico por filtración, y fué extraído con 200 ml de acetona caliente. La fracción de agua-etanol-ácido sulfúrico fué extraída 6 veces con porciones de 100 ml de cloruro de metileno. Los extractos clorometilénicos y acetónicos fueron combinados, fueron secados con sulfato de magnesio anhidro, y fueron concentrados bajo presión reducida. La evaporación del cloruro de metileno y de la acetona para dejar un volumen de mezcla de reacción de aproximadamente 50 ml, provocó precipitación de sólidos que fueron recuperados por filtración, recristalizados a partir de 300 ml de benceno e identificados por espectroscopía de infrarrojos como 3-aminopicolinato de etilo, punto de fusión 126-129°. Los análisis elementales encontrados y calculados para otra carga de 3-aminopicolinato de

387102

8 EN



etilo, la cual carga se encontró, por espectroscopia de infrarrojos y por punto de fusión, que era idéntica a la antes descrita, fueron los siguientes:

	<u>Teoría</u>	<u>Encontrado:</u>
5	C 57,82%	57,87%
	H 6,07%	6,19%
	N 16,86%	16,89%

(*) el 98% en peso.

Preparación de 3-isocianato-picolinato de etilo

10 El 3-isocianato-picolinato de etilo se produjo a partir de 3,3 g de 3-aminopicolinato de etilo y fosgeno. El 3-aminopicolinato de etilo producido tal como se describe anteriormente fué disuelto primeramente en tolueno anhidro, y la solución resultante fué saturada, con agitación, con gas cloruro de hidrógeno anhidro. Una elevación de temperatura de aproximadamente 15 13° indicó que había tenido lugar una reacción exotérmica. Después de aproximadamente 2 horas comenzó a aparecer un precipitado blancuzco, que era el clorhidrato de 3-aminopicolinato de etilo. Se continuó la reacción, con agitación, durante un total de 20 aproximadamente 8 horas. La suspensión toluénica fué calentada bajo reflujo, y fué saturada rápidamente con un exceso de fosgeno. La fosgenación se continuó durante un total de 6 horas, tiempo durante el cual la mezcla de reacción fué mantenida saturada con fosgeno. Después de fosgenación, el disolvente tolueno 25 fué destilado de la mezcla de reacción, dejando un aceite color tostado que fué identificado por espectroscopia de infrarrojos,



1971

por resonancia magnética nuclear, y por análisis elemental, como 3-isocianato-picolinato de etilo.

Preparación de 1-piperidino-3(2-carboetoxi-3-piridil)-urea.

5 El 3-isocianato-picolinato de etilo producido tal como se describe anteriormente fue disuelto en 50 ml de benceno, y una porción de aproximadamente 4 g de N-aminopiperidina fué añadida gota a gota a la solución resultante. Un ligero aumento de temperatura indicó reacción exotérmica. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante 4 horas y después
10 fue acidificada con ácido acético hasta que se formó un precipitado blanco. El producto blanco, punto de fusión 182-183°, fue identificado por espectroscopia de infrarrojos como 1-piperidino-3-(2-carboetoxi-3-piridil)urea.

15 Preparación de 3-piperidino-pirido/3,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

La 1-piperidino-3-(2-carboetoxi-3-piridil)urea producida como se describe anteriormente fue disuelta en 40 ml de solución de partes iguales en volumen de ácido clorhídrico de 37° y alcohol etílico, y fue calentada bajo reflujo durante
20 5 horas. El disolvente fue evaporado a continuación, dejando un aceite pardo, que fue dejado reposar durante la noche, reposo durante el cual precipitó un sólido, 0,3 g, de punto de fusión 265-270°. El sólido fue identificado por espectroscopia de infrarrojos como la sal de clorhidrato de 3-piperidino-pirido/3,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La sal de clorhidrato fue disuelta en agua acidificada con ácido clorhídrico a
25 un pH de 2, y la solución resultante fue neutralizada a un pH



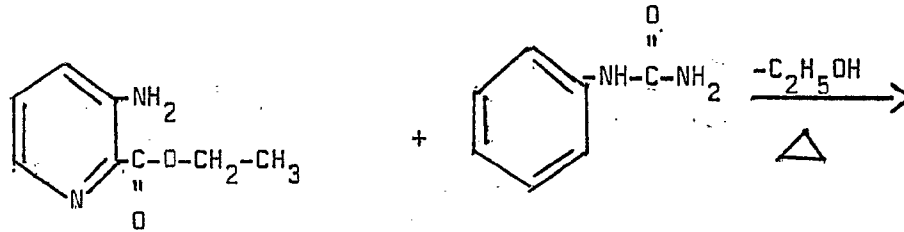
de 8 con bicarbonato de potasio para provocar reprecipitación del producto final, de punto de fusión 290-300°C, identificado por espectroscopia de infrarrojos como 3-piperidino-pirido $\Delta^3,2-d^7$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 Después de recristalización a partir de alcohol etílico, el producto final tenía un punto de fusión de 301-303°C, y era blanco y cristalino. El análisis elemental y el teórico, con fines de comparación eran los siguientes:

		<u>Teoría</u>	<u>Encontrado</u>
10	C	58,53 %	58,36 %
	H	5,73 %	5,83 %
	N	22,75 %	22,55%

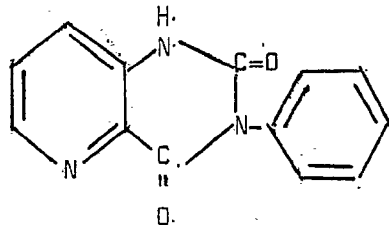
15 Las otras 3-alcoholenoimino-pirido $\Delta^3,2-d^7$ pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas de este invento pueden ser producidas por el método descrito en el Ejemplo XXVII anterior. Es necesario sustituir solamente por una cantidad equivalente de la amina apropiada, a saber, N-amino-pirrolidina, N-aminohomopiperidina, o N-aminoheptametilenoimina a la N-aminopiperidina utilizada en el Ejemplo.

20 Las 3-aril-pirido $\Delta^3,2-d^7$ pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas de este invento pueden ser producidas por la reacción ilustrada a continuación:



5 3-aminopicolinato de etilo

Fenilurea



10

3-fenil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-
diona.

15

El ejemplo siguiente ilustra la producción de 3-fenil-
pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona por reacción entre fenilurea
y 3-aminopicolinato de etilo.



EJEMPLO XXVIII

La 3-fenil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona fue producida a partir de 8,3 g de 3-aminopicolinato de etilo y 6,9 g de fenil-urea más un exceso de aproximadamente 3 g de fenil-urea. Una mezcla combinada del 3-aminopicolinato de etilo y de la fenil-urea fue colocada en un vaso de boca ancha de 50 ml, y el vaso de boca ancha fue sumergido en un baño de aceite. El tiempo, en horas y minutos, y la temperatura del baño, están indicados en la siguiente tabla, siendo el tiempo cero aquel en que el vaso de boca ancha fue sumergido en el baño:

	<u>Tiempo</u>	<u>Temperatura</u>
	0 h.00'	100°
	0 h. 05'	135°
15	0 h. 09'	150°
	0 h. 12'	160°
	0 h. 15'	170°
	0 h. 25'	195°
	0 h. 32'	202°
20	0 h. 40'	213°
	0 h. 55'	220°
	1 h. 15'	220°

Al final del período de caldeo de 1 hora y 15 minutos, el vaso de boca ancha contenía un sólido finamente dividido, y se hizo cesar el caldeo. El producto crudo de esta reacción, 8,8 g. fue combinado con 3-fenil-pirido[3,2-d]



1971

5 pirimidina-2,4(1H,3H)-diona cruda procedente de otras cargas, para proporcionar un total de 17,3 g de producto crudo. Este material fue disuelto en 150 ml de dimetilsulfóxido a 100°, fué tratado con carbón y fue enfriado rápidamente en 1 litro de agua, los solidos de color tostado que precipitaron fueron recuperados por filtración, y fueron identificados por espectroscopia de infrarrojos como 3-fenil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El rendimiento fue de 14,4 g de producto purificado.

10 La reacción entre el ácido 3-aminopicolínico y el isocianato de fenilo se ha utilizado también para producir 3-fenil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La reacción transcurre con facilidad si el isocianato de fenilo y el ácido 3-aminopicolínico son simplemente calentados bajo reflujo, y está ilustrada por el siguiente ejemplo.

15

EJEMPLO XXIX

Preparación de 3-fenil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

La reacción entre 12 g de isocianato de fenilo y 7 g de ácido 3-aminopicolínico fue utilizada para producir 3-fenil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El ácido 3-aminopicolínico y el isocianato de fenilo fueron calentados simplemente en un recipiente apropiado, y fueron calentados bajo reflujo durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción fué enfriada a 100°C, se añadió a continuación a la mezcla de reacción una carga de 150 ml de solución de hidróxido de sodio al 5%; y la mezcla resultante fue agitada a una tem-

20

25



387102

peratura de aproximadamente 90° durante aproximadamente 1 hora y después fue enfriada a la temperatura ambiente. Una adición de 100 ml de solución al 10% de hidróxido de sodio se efectuó a continuación; la mezcla fué calentada a 90°; y el

5 material insoluble fue separado de la solución por filtración. El filtrado fue acidificado a un pH de 5,6 con ácido acético. El material insoluble, aproximadamente 1,5 g fue separado del líquido por filtración, y fue recristalizado a partir del alcohol metílico. El material recristalizado, 0,5 g, punto

10 de fusión superior a 330°, era de color blanco y fue identificado por espectroscopia de infrarrojos como 3-fenil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,3(1H,3H)-diona.

Las sales de metal alcalino o alcalino-térreo y de amonio de las pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas

15 3-sustituídas pueden ser preparadas por la reacción de la diona con el hidróxido metálico deseado o con hidróxido de amonio.

Los compuestos por adición de base nitrogenada pueden ser preparados por la adición de la base nitrogenada deseada a una solución de la pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-

20 diona 3-sustituída deseada en un disolvente orgánico inerte apropiado. El compuesto de adición puede ser aislado después por procedimientos normales.

Bases nitrogenadas apropiadas son aminas y guanidinas cíclicas y acíclicas, sustituidas o no sustituidas.

25 Las aminas pueden ser aminas primarias, secundarias o terciarias, poliaminas, arileminas, o aminas heterocíclicas.

Los complejos fenólicos se forman con facilidad



1971

mezclando conjuntamente la pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-
diona 3-sustituída y fenol en una proporción de piridopirimidina
dionas:fenol de 1:1 a 2:1. Pueden ser formados también disolviendo
de conjuntamente los reaccionantes, en la misma proporción,
5 en un disolvente no polar tal como nitrometano o una mezcla
de nitrometano y ciclohexano.

Los compuestos por adición de ácido pueden ser pre-
parados mezclando una pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona
3-sustituída con un ácido apropiado, a la temperatura ambiente,
10 en un disolvente hidrocarbonado aromático líquido. La reacción
es inmediata. Generalmente, se puede utilizar cualquier hidro-
carburo aromático, pero se prefiere que sea líquido entre 20 y
30°. Benceno, tolueno y xileno son ejemplos de disolventes
satisfactorios.

15 Los compuestos por adición de ácido pueden ser pre-
cipitados con un exceso de parafina líquido no disolvente
tal como pentano, hexano, heptano o éter de petróleo. El pro-
ducto precipita en forma de un sólido o de un aceite viscoso
que puede ser separado por filtración o por evaporación en
20 vacío. Alternativamente, el producto puede ser separado por
evaporación en vacío del medio de reacción a bajas temperaturas,
preferiblemente por debajo de 50°. La precipitación con un no-
disolvente es el método usual.

La mayor parte de los ácidos que tengan una constante
25 de ionización mayor de 2×10^{-5} formarán compuestos por adición
con pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3-sustituídas.
Ácidos preferidos son ácidos alifáticos halogenados que con-



5 tienen de 2 a 5 átomos de carbono, ácido benzoico halogenado, ácidos fenil acéticos halogenados, ácidos fenoxiacéticos halogenados, ácidos sulfónicos orgánicos, ácidos fosfónicos orgánicos y ácidos fosfóricos inorgánicos. Estos ácidos son preferidos a causa de que los compuestos por adición con piridopirimidina diona formados a partir de ellos son muy fitotóxicos y muestran buena solubilidad en aceite.

10 La preparación de diversos complejos, compuestos por adición de ácido y similares, está descrita en los ejemplos B-F siguientes.

EJEMPLO: B:

Preparación del complejo 2:1 de 3-isopropil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con para-metoxifenól.

15 Un matraz de 50 ml, equipado con un agitador y una envolvente de caldeo, fue cargado con 7,5 g de 3-isopropil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 2 g de para metoxifenól. Al mismo tiempo que era agitada, la mezcla de reacción fue calentada a una temperatura de 180-200°. Fue mantenida a 180-200° durante 2 a 5 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a continuación, y solidificada. El material sólido fué triturado a la forma de un polvo. El rendimiento fue de 8,2 g del complejo 2:1 de 3-isopropil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con parametoxifenól que tenía un punto de fusión de 195-240°.

20

25



EJEMPLO C:

Preparación de sal de etanolamina de 3-isopropil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Un matraz de 50 ml fué cargado con 5 g de 3-isopropil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 20 g de etanol
5 amina. La mezcla fue dejada reposar durante 24 horas, tiempo en el cual se formó una solución transparente de la sal de etanol amina de 3-isopropil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

EJEMPLO D:

10 Preparación de la sal de etilenodiamina de 3-isopropil-pirido/3,2-d7pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un agitador, embudo de goteo y envolvente de caldeo, fué cargado con 150 ml de acetonitrilo y 5,1 g de 3-isopropil-pirido/3,2-d7
15 pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Se comenzó la agitación y la mezcla fue calentada para disolver los componentes y preparar una solución saturada. La solución fue enfriada a la temperatura ambiente y después fue cargada con 1,5 g de etilenodiamina. La mezcla de
20 reacción fue agitada después durante 2 horas a la temperatura ambiente. El producto que precipitó durante este tiempo fue filtrado desde la mezcla y secado. El rendimiento fue de 5,1 g de producto que tenía un punto de fusión de 252 a 255°C.



EJEMPLO E:

Preparación de un complejo 1:1 de ácido tricloroacético con 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 Un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador fue cargado con 5,1 g de 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 4,1 g de ácido tricloroacético y 50 ml de xileno. La mezcla de reacción fué agitada durante aproximadamente 7 horas, momento en el cual se añadieron 20
10 ml más de xileno. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. En la mañana siguiente, se cargaron 150 ml de n-hexano en la mezcla de reacción, con agitación. Se continuó la agitación, y una hora más tarde la mezcla fue filtrada, y se recuperó y seco un sólido blanco. El rendimiento fue de
15 9,4 g de producto que tenía un punto de fusión de 150-151°. El análisis de infrarrojos mostró la formación de un complejo, que se creía que era el complejo de 1:1 de ácido tricloroacético y 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

EJEMPLO F:

Preparación de la sal de tetrametilamónio de 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d/ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

20 Un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador, condensador, termómetro y sistema de atmósfera de
25 nitrógeno, fue montado. Se abrió el paso de nitrógeno y se cargaron en el matraz 5,5 g de cloruro de tetrametilamónio, 11,6 g de óxido de plata y 50,0 ml de agua. Se formó una

387102



1911

suspensión poco espesa de color pardo. La mezcla de reacción
fué filtrada y el filtrado fue devuelto al matraz. La tempera-
tura en este punto era de 25°. Se cargaron entonces 5,1 g de
3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en el
5 matraz durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción
viró a un color amarillo claro. 0,5 horas más tarde se cargó
otra porción de 5,1 g de 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-
2,4(1H,3H)-diona, también durante un período de 10 minutos.

Algo de material dejó de disolverse. Después de 10
10 minutos, éste fué eliminado por filtración y el filtrado fue eva-
porado hasta sequedad. El residuo fue disuelto en 10 ml de agua
corriente, y la solución fue calentada y después fue filtrada.
El filtrado fue nuevamente evaporado hasta sequedad.

El rendimiento fué de 14 g de material blanco que
15 tenía un punto de fusión de 164-196°. El análisis de resonan-
cia magnética nuclear confirmó que la estructura era la de la
sal de tetrametilamonio de 3-isopropil pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pirimidina-
2,4(1H,3H)-diona, con una molécula de agua en la estructura.

La actividad herbicida de los compuestos producidos
20 en los ejemplos B-F se encontró que era sustancialmente la mis-
ma que la actividad herbicida de 3-isopropil-pirido/ $\bar{3}$,2-d $\bar{7}$ pi-
rimidina-2,4(1H,3H)-diona, cuando se aplicó en la misma can-
tidad de ingrediente activo.

Handwritten signature or initials.

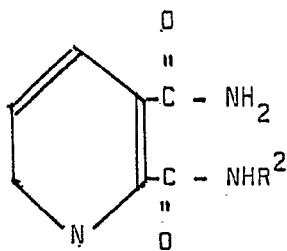


-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de piridopirimidina-dionas sustituidas y disustituidas, caracterizado porque una N²-sustituída-2,3-piridina-dicarboxamida de la fórmula general

5



(II)

10

(en que R² es un grupo alcoholilo, un grupo cicloalcoholilo, que tiene 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo alqueniilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono; o el grupo $\phi\text{-C}_n\text{H}_{2n}$ - en que ϕ es un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo mono- o disustituido por metilo y/o metoxi y/o cloro, un grupo piridilo o un grupo tetrahydrofurilo y n es 1 ó 2; es hecha reaccionar con un hipohalito de metal alcalino o de metal alcalino-térreo en la presencia de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo.

15

20

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque el hipohalito empleado es hipoclorito de sodio y el hidróxido en cuya presencia se efectúa la reacción es hidróxido de sodio.

3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en solución en un disolvente inerte.

Prop.



4.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el disolvente empleado es agua.

5.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura elevada de 50 a 100°C.

6.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el margen de temperaturas es de 60 a 80°C.

7.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hipohalito y el hidróxido son primeramente mezclados, y la N²-sustituída-2,3-piridina-dicarboxamida es añadida después de esto a esta mezcla.

8.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hipohalito y la dicarboxamida son hechas reaccionar en cantidades aproximadamente equimolares.

9.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque una pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona 3 sustituida, se hace reaccionar con un agente alcoholante.

10.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDO
PIRIMIDINA-DIONAS SUSTITUIDAS Y DISUSTITUIDAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente

Ray

387102

8 ENE



Memoria Descriptiva, que consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ENE. 1971

CARLOS FERRERES GONZALEZ
P.P.