

389207

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>207</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>H</u>

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6251/V.
3700/MO/HD.

389207

Memoria Descriptiva

13

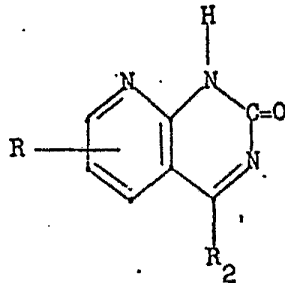
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,2-DIHI-DRO-PIRIDO-
[2,3-d]PIRIMIDIN-2-ONAS.-

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

Esta invención se relaciona con 1,2-di-
hidro-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-onas.

La presente invención proporciona com-
puestos de fórmula VIII,



VIII



en donde

R significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y

R₂ significa el radical fenilo

5 o un radical fenilo sustituido de fórmula II,

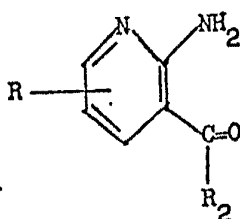


II

en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, e

10 Y₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula VIII, caracterizado porque 15 se reacciona un compuesto de fórmula IX,



IX

13



en donde R y R_2 tienen los significados arriba indicados,
con un carbamato de alquilo C_{1-5} a una temperatura de por lo menos
 140°C . El procedimiento puede efectuarse ventajosamente a una
temperatura de 140° a 220°C , de preferencia 160° a 180°C . La
5 proporción molar del carbamato y el compuesto de fórmula IX no es
crítica. En los métodos preferidos en la práctica se usa un exceso
substantial del carbamato, el que también sirve como disolvente
preferido para la reacción. Si se desea, pueden usarse alternativamente
o adicionalmente otros disolventes orgánicos de alto punto de ebullición,
10 adecuados, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. El
carbamato especialmente preferido es el uretano. El periodo de reacción
puede fluctuar, por ejemplo, entre media hora y 10 horas, generalmente
entre 1 y 4 horas. La ciclización con el carbamato se efectúa
preferentemente en presencia de un ácido de Lewis como catalizador para
15 la reacción. La cantidad de ácido de Lewis que se emplee de preferencia
fluctúa entre aprox. 5 % y 20 % basado en el peso del compuesto de
fórmula IX en la mezcla de la reacción. El catalizador preferido es el
cloruro de cinc.

20 Los compuestos resultantes de fórmula VIII pueden aislarse y
purificarse mediante las técnicas usuales.

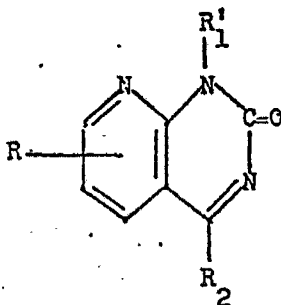
389207 - 4 -



600-6251/V

Los compuestos de fórmula IX son conocidos o pueden prepararse a partir de materiales conocidos mediante los procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo por R.Littel et al., J.Med.Chem. 5, 722 (1965).

5 Los compuestos de fórmula VIII son útiles como productos intermedios para la producción de compuestos de actividad farmacológica, por ejemplo, los compuestos de fórmula Ic,



Ic

en donde

R y R₂ tienen los significados arriba indicados, y

10 R₁ significa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, otro que un grupo alquilo terciario en el que el átomo de carbono terciario está directamente ligado al átomo de nitrógeno del anillo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 miembros en el anillo, o el radical alilo, metalilo o
15 propargilo,

como descrita en la solicitud copendiente n.º [600-6251/I].

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí significa métodos en uso actual o descritos en la literatura sobre el asunto.

20

El Ejemplo siguiente ilustra la invención.



EJEMPLO: 4-Fenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona

Una mezcla de 4,6 g de 3-(2-amino)piridil-fenil-cetona, 18,4 g de carbamato de etilo y 500 mg de cloruro de cinc se calienta a 210-220°C durante 45 minutos. La mezcla resultante se enfría, el residuo sólido resultante se trata con cloroformo caliente, y el material insoluble se separa mediante filtración. La solución de cloroformo se extrae 3 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se cristaliza del mismo para obtener 4-fenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-2-ona. P.F. 243-248°C.

N O T A

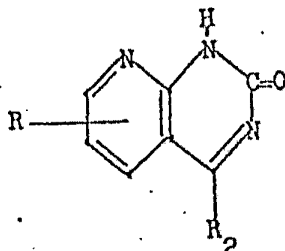
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de Patentes presentadas en Norteamérica el 10 de diciembre de 1968, nº 782.743 y en Suiza el 28 de noviembre de 1969, nº 17780/69; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de 1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-onas; caracterizándose por lo siguiente:

- 25. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,2-dihidro-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-onas, de fórmula,



389207

VIII



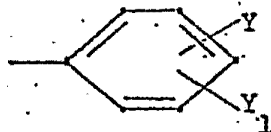
en donde

R significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y

R₂ significa el radical fenilo

5

o un radical fenilo sustituido de fórmula II,



II

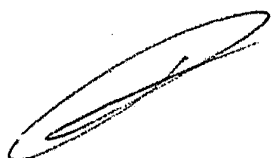
en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, e

Y₁ significa un átomo de hidrógeno,

10

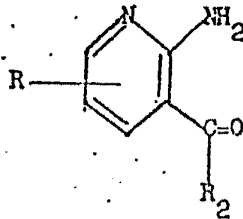
flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX,



389207

13 MAR 1971



IX

5.

en donde R y R₂ tienen los significados arriba indicados, con carbamato de alquilo C₁₋₅, preferentemente uretano, a una temperatura de por lo menos 140°C, de preferencia 160° a 180°C, convenientemente en presencia de un ácido de Lewis.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,2-dihidro-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-onas; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ A.G.

13 MAR. 1971

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
 w. p. Firmados F. Hernández Ruiz

