



P. 55.817.-

B 28268
Case P.C. (Corp)
5274 A
Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

420210

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

Int. Cl. C07D

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-HIDROXI-6-ARIL-
PIRIMIDINAS" (Clase Internacional C07d)

2 - NOV. 1973

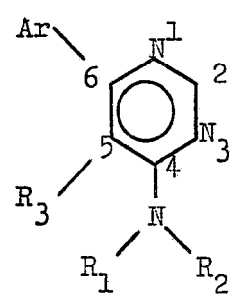
420210

Esta invención se relaciona con 6-arilpirimidinas, y más particularmente con una serie de derivados de amino 4-substituidos y las sales de los mismos y con el uso de dichos agentes como inhibidores de aglomeración de plaquetas y broncodilatadores en mamíferos, y con una serie de derivados de 4-hidroxycorrespondientes, útiles como intermedios. La invención está además relacionada con la 4-hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidina y su uso como un broncodilatador.

La síntesis de la 4-amino-6-fenilpirimidina se ha dado a conocer por Bredereck, et al., Chem. Ber., 90, 942 (1957) y por van der Plas, et al., Tetrahedron Lett., No. 31, 2093 (1964), sin dar a conocer la utilidad. La preparación también sin mención del uso, de la 4-amino-6-(p-t-butilfenil)pirimidina se dió a conocer por van der Plas, Rec. Trav. Chim., 84, 1101 (1965).

Khromov-Broisov, Dokl. Akad. Nauk. USSR, 180, 1129 (1968) dió a conocer las propiedades de la 4-amino-6-metilpirimidina sin dar a conocer su utilidad.

Los inhibidores de aglomeración de plaquetas de esta invención están representados mediante la fórmula:



23-10-73



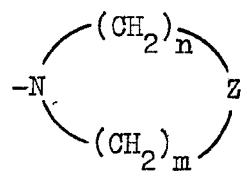
420210

y las sales de adición de ácido de los mismos, en donde:

Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo; fenilo monosustituido en donde el sustituyente es metilo, metoxi, 3,4-dimetoxi, hidroxilo, trifluometilo, flúor, cloro, bromo, carboxi, ciano, nitro, dialquilamino conteniendo el alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, conteniendo el amino o el acilamino de 1 a 4 átomos de carbono; piridilo; tienilo; furilo; piridilo, tienilo o furilo monosustituido, en donde el sustituyente es acilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; naftilo; 3-indolilo; 2- y 3-benzotienilo; y 2- y 3-benzofurilo;

R_1 y R_2 cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; etilo sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de 2-dimetilamino, 2-hidroxi y 2,2,2-trifluor; alqueno que contiene de 3 a 4 átomos de carbono; piridilmetilo; fenilo 2-monosustituido en donde el sustituyente es carboxi o sulfamilo; y cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R_1 y R_2 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, forman un anillo heterocíclico de la fórmula:



2- NOV 1973

420210'

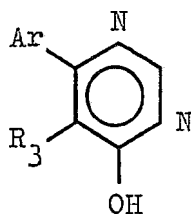
en donde Z se selecciona del grupo que consiste de CH₂, O, S y N-alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; y n y m son enteros de 2 a 3; y

5 R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo que contienen del 1 a 3 átomos de carbono.

De interés específico, debido a su potencia para la inhibición de la aglomeración de plaquetas, están los compuestos en donde R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno, alquilo hasta de 4 átomos de carbono y etilo substituido en donde el substituyente es 2-hidroxi ó 2,2,2-trifluor, Ar es fenilo ó fenilo monosubstituido y R₃ es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Además de su actividad como inhibidores de aglomeración de plaquetas, varios de los compuestos de la presente invención son relajantes potentes del músculo liso y en particular del tejido bronquial. De interés específico como broncodilatadores están los congéneres en donde R₁ y R₂ son alquilo hasta de 4 átomos de carbono, Ar es fenilo o naftilo acilamino-substituido y R₃ es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Forman también parte de la presente invención una serie de 4-hidroxi-6-arylpirimidinas de la fórmula:





420210

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono; y

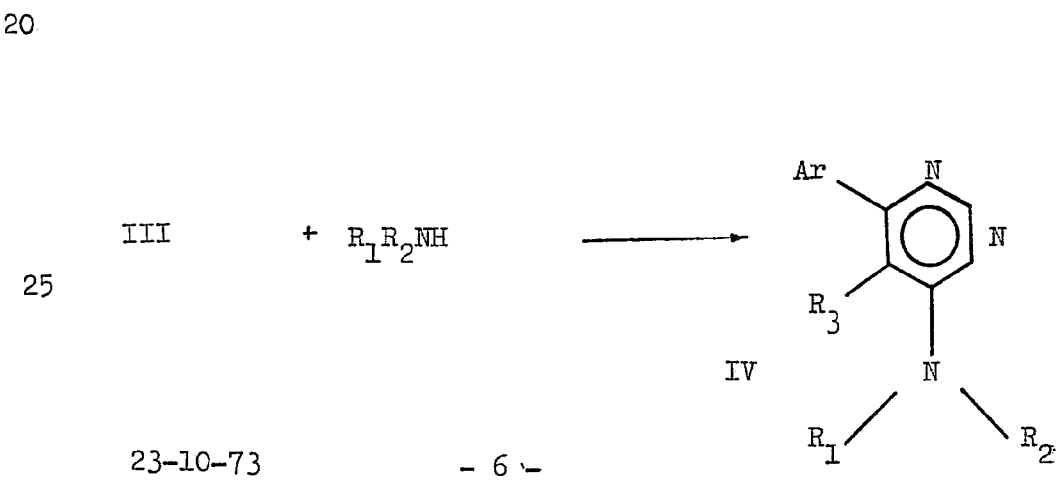
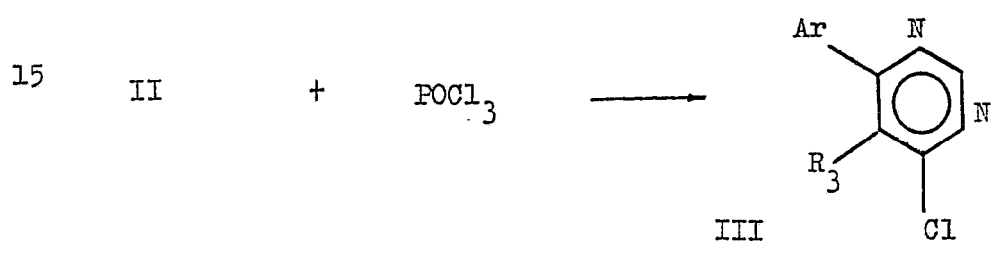
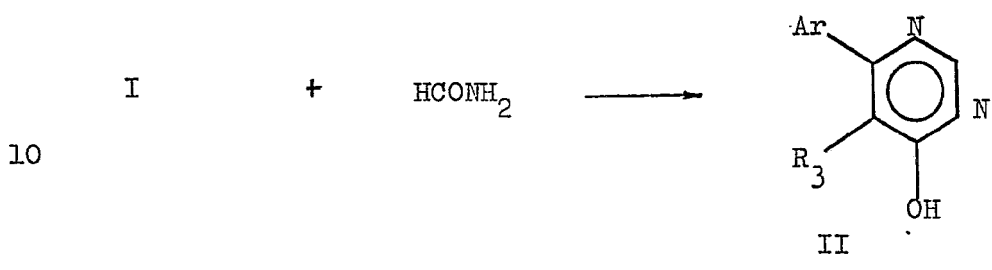
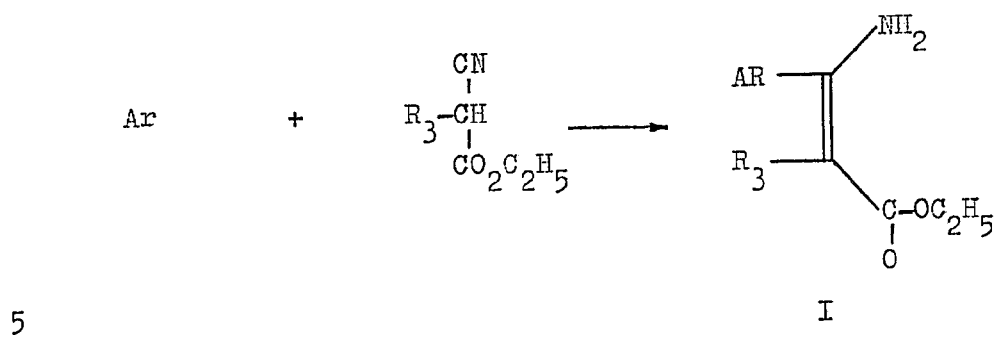
Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo con la condición de que cuando Ar es fenilo, R_3 es etilo; fenilo substituido en donde el substituyente es metilo, metoxi, 3,4-dimetoxi, hidroxilo, trifluometilo, flúor, cloro, bromo, carboxi, ciano, nitro, dialquilamino y el alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, amino o acilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; piridilo; tienilo; furilo, piridilo, tienilo o furilo monosubstituido en donde el substituyente es acilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; naftilo; 3-indolilo; 2- y 3-benzotienilo; y 2- y 3-benzofurilo.

Además de su utilidad como intermedio que conducen a las 4-amino-6-arylpirimidinas correspondientes, una de las 4-hidroxipirimidinas anteriormente mencionadas, a saber, la 4-hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidina, posee actividad inesperada como un relajante del músculo liso y en particular del tejido bronquial.

De conformidad con el procedimiento que se emplea para la preparación de los compuestos de la presente invención, se usan varios métodos sintéticos alternos. La primera vía sintética, el método A, se ilustra mediante el siguiente esquema:

420210

2-NOV-1973



23-10-73



420210

En la primera etapa de reacción del esquema anteriormente mencionado, un arilo de Grignard se pone en contacto con un éster de cianoacetato en un solvente inerte a la reacción. En la práctica, el arilo de Grignard, generado in situ del haluro de arilo y virutas de magnesio en un solvente tal como éter, se trata con un éster de cianoacetato por lo general el éster de metilo o de etilo, en el mismo solvente. Es deseable usar por lo menos un exceso del 200 por ciento del reactivo de Grignard requerido para lograr un rendimiento máxima del producto.

La reacción anteriormente descrita se lleva a cabo a temperaturas ambiente durante varias horas seguida por hidrólisis subsecuente de la mezcla de reacción con ácido sulfúrico diluido y extracción del aminoéster en la fase de éter. La remoción del solvente es seguida por purificación mediante destilación si el producto (I) es un aceite o por recristalización cuando es un sólido.

Alternativamente, puede usarse una sal de arillitio en vez del reactivo de Grignard sin afectar marcadamente el curso de la reacción.

Los reactivos de Grignard requeridos puede obtenerse comercialmente o pueden sintetizarse del haluro de arilo correspondiente, los cuales son productos comerciales, mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte, v. gr., tal y como se señala por Kharasch, y otro,

2-NOV-1973



420210

"Reacciones de Grignard de Substancias No Metálicas", Prentice-Hall, Nueva York, 1954.

La ciclización de los ésteres arilacrílicos de beta-amino (I) en 4-hidroxi-6-arilpirimidinas (II) se lleva a cabo en un solvente altamente polar inerte a la reacción tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida empleando un exceso de cinco a diez veces de formamida y por lo menos dos equivalentes de un alcóxido inferior de metal alcalino tal como t-butóxido de potasio o etóxido de sodio. Se emplean temperaturas de 75° a 100°C. con tiempos de reacción de 5 a 24 horas. El aislamiento del producto deseado se lleva a cabo vaciando la mezcla de reacción en hielo seguido por acidificación con ácido acético glacial. La purificación adicional se efectúa mediante recristalización a partir de un solvente apropiado.

La acción de los agentes de halogenación tales como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo convierte las 4-hidroxi-6-arilpirimidina (II) en el análogo de 4-cloro (III). Experimentalmente, la II se añade a un gran exceso del reactivo de cloración, de preferencia oxiclорuro de fósforo y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 a 2 horas. Pueden emplearse temperaturas más bajas con tiempos de reacción correspondientemente más prolongados. Después de la remoción del exceso del reactivo al vacío, el producto residual se vacía en una mezcla de hidróxi-

2-NOV



420210

do de amonio y hielo. El producto crudo puede usarse en la siguiente reacción o puede purificarse adicionalmente mediante recristalización.

5 El desplazamiento del sustituyente de 4-cloro de los compuestos de la fórmula III, que conduce a los productos de la presente invención, se lleva a cabo en un solvente inerte, a la reacción, v. gr., etanol o tetrahidrofurano con amoníaco o una amina, HNR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 son como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, la reacción
10 puede llevarse a cabo en una forma neta, es decir, sin solvente. En la práctica se emplean por lo menos 2 moles de amoníaco o amino por mol de III y puede emplearse tanto así como un exceso de 10 veces. Es por lo general ventajoso calentar la reacción anteriormente mencionada a temperatura de
15 50° a 100°C . durante períodos de 2 a 8 horas. El tratamiento de la reacción constituye el vaciado de la mezcla en agua seguido por extracción de IV en un solvente no acuoso tal como cloroformo y la conversión subsecuente de la base libre en una sal apropiada, v. gr., hidrocioruro, tratando una solución de la base con el ácido apropiado.
20

El método A es particularmente aplicable para la preparación de los compuestos de la Fórmula IV en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se ha descrito anteriormente y en donde Ar es piridilo, tienilo, furilo, naftilo, 3-indolilo, 2- y 3-benzotienilo, 2- y 3-benzofurilo, fenilo y fenilo monosubs-
25

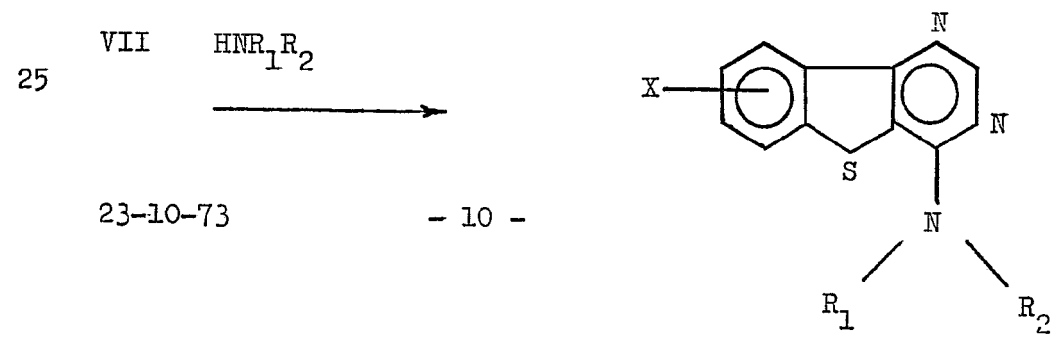
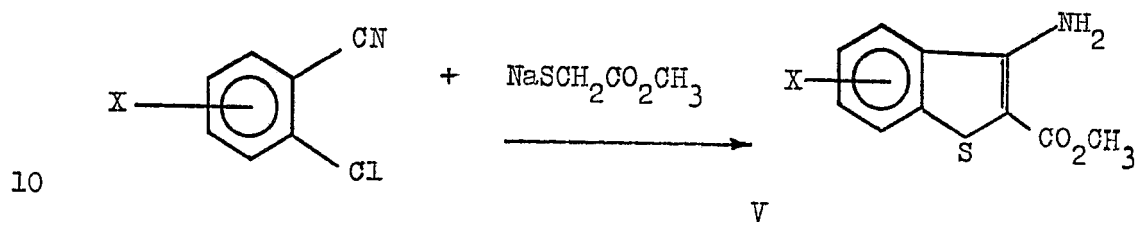
2 - NOV 1973

420210

tituido en donde los substituyentes son metilo, metoxi, 3,4-dimetoxi, trifluometilo, flúor, cloro y bromo.

La primera serie alterna de reacciones, Método B, que conduce a los productos de la presente invención, se señala de la siguiente manera:

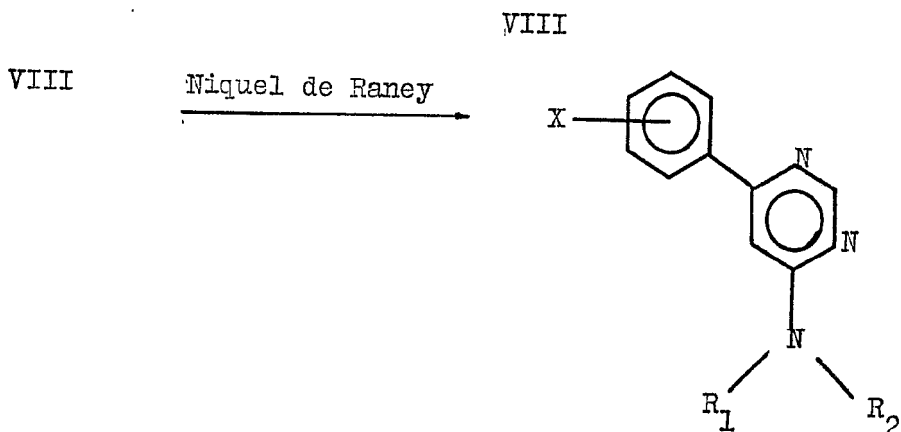
5



23-10-73



420210



5

IV

10 En la primera reacción del método B anteriormente mencionado se pone en contacto un o-clorobenzonitrilo apropiadamente substituido con una sal de un éster de tioglicolato de alquilo inferior en un solvente inerte a la reacción. En la práctica, el tioglicolato de metilo de sodio, preparado tratando tioglicolato de metilo con una cantidad equivalente de alcóxido de sodio en un solvente alcanol inferior, seguido por remoción

15 del solvente al vacío, se añade a un solvente inerte a la reacción de preferencia de polaridad moderadamente alta, v. gr., dimetilformamida o hexametilfosforamida. La solución o suspensión resultante del tioglicolato de metilo de sodio se trata con una cantidad equimolar del o-clorobenzonitrilo requerido disuelto en el mismo solvente.

20

25 Alternativamente, la sal de sodio del tioglicolato de metilo puede generarse in situ en la reacción em-

420210




pleando una cantidad equimolar ya sea de hidruro de sodio o de alcóxido de sodio.

5 La reacción anteriormente descrita se lleva a cabo a temperatura de 50° a 100°C. durante un período de 15 minutos hasta 2 horas. Un método de aislamiento conveniente es enfriar la mezcla de reacción y añadir subsecuentemente la misma a una mezcla de hielo y agua. El producto deseado puede filtrarse, secarse y recristalizarse a partir de un solvente apropiado.

10 Los o-clorobenzonitrilos requeridos pueden obtenerse comercialmente o pueden sintetizarse mediante una persona experta en el arte, v. gr., mediante el método de Nakaoka, y otros, Patente Alemana Número 1,230,026 (C.A. 66, 55255e).

15 La ciclización de los 2-carbometoxi-3-aminobenzotiofenos (V) en 4-hidroxibenzotieno[3,2-d]-pirimidinas tricíclicas (VI) se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida usando un exceso de 5 a 10 veces de formamida y una cantidad equimolar de un alcóxido inferior de metal alcalino tal como metóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio. Se emplean temperaturas de reacción de 75° a 100°C. con un tiempo de reacción de 30 minutos hasta 2 horas. El producto deseado se
20 aísla vaciando la mezcla de reacción enfriada en agua seguido por acidificación con ácido acético, filtración y secado.
25

2. 
420210

El producto puede purificarse adicionalmente mediante trituración o recristalización a partir de un solvente apropiado.

La acción de los agentes de halogenación, v. gr., cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo u óxido de diclorofenilfosfina convierte las 4-hidroxibenzotieno $\sqrt{3,2-d}$ pirimidinas (VI) en los análogos de 4-cloro correspondientes (VII). En la práctica, VI se añade a un gran exceso del reactivo apropiado, de preferencia oxiclорuro de fósforo y la mezcla se calienta. Se prefieren temperaturas de reflujo aún cuando pueden emplearse temperaturas más bajas con tiempos de reacción correspondientemente más prolongados. El período de reacción no es crítico, pero variará con la temperatura, la concentración y la reactividad de los reactivos de partida. Por lo general, es conveniente un período de aproximadamente dos a aproximadamente ocho horas. Un método conveniente de aislamiento consiste en la remoción del exceso de oxiclорuro de fósforo al vacío seguido por tratamiento del residuo con agua y una cantidad suficiente de una solución de hidróxido de amonio para hacer básica la solución. El producto resultante se filtra y se seca al aire. Puede usarse en este estado crudo para reacción subsecuente o puede recristalizarse a partir de un solvente apropiado.

El desplazamiento del substituyente de 4-clorc



420210

de los compuestos de la fórmula VII, que conducen a VIII, se efectúa en un solvente inerte a la reacción con amoníaco, o una amina, HNR_1R_2 en donde R_1 y R_2 son como se ha descrito anteriormente. En la práctica, una mezcla de la
5 4-clorobenzotieno[3,2-d]pirimidina apropiadamente sustituida y amoníaco o una amina apropiada se calientan en un solvente tal como etanol, dimetilformamida, benceno o tetrahidrofurano. Es ventajoso emplear por lo menos 2 moles de amina por mol de haluro y puede emplearse tanto así como
10 un exceso 10 veces. Es por lo general deseable calentar la mezcla de reacción anteriormente mencionada hasta temperaturas de aproximadamente 40° a 150°C. con una escala preferida de 75° a 100°C. Los tiempos de reacción no son críticos y variarán con la temperatura de reacción, las cantidades molares de los reactivos, etc. Por lo general, son
15 son convenientes períodos de 1 a 6 horas.

El aislamiento de los productos seguido por la reacción anteriormente descrita se lleva a cabo mediante dilución con agua seguida por extracción con un solvente
20 inmiscible en agua, v. gr., cloroformo, éter o benceno. La fase no acuosa separada se seca luego a través de un agente secador apropiado y el solvente se remueve al vacío.

La reacción final del Método B, que conduce los productos de la presente invención, consiste la desulfuración de las 4-aminobenzotieno[3,2-d]pirimidinas (VIII) usan-
25



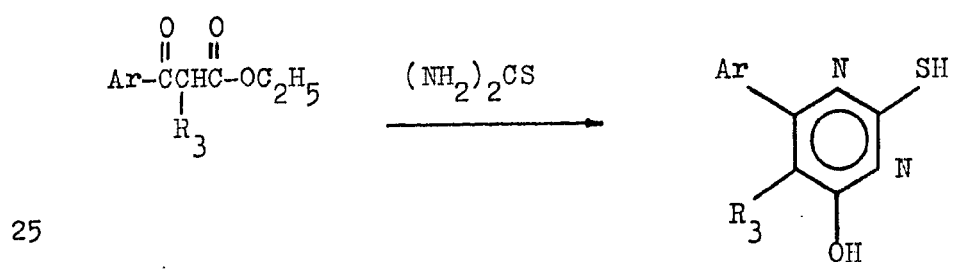
2-NOV-1973

420210

do un exceso de Níquel de Raney. Experimentalmente, la
 reacción se lleva a cabo en un solvente inerte a la reac-
 ción altamente polar tal como dimetilformamida y a tempe-
 raturas de 125° a 150°C. Los tiempos de reacción no son
 5 críticos, pero la escala preferida es de 24 a 48 horas.
 La remoción del níquel de Raney agotado seguido por con-
 centración del filtrado hasta sequedad, proporciona la ba-
 se libre cruda del producto deseado que se convierte en
 la sal de hidrocioruro mediante métodos convencionales.
 10 Los productos aislados mediante el Método B demuestran
 ser idénticos a aquellos sintetizados mediante el Método A.

El método anteriormente descrito es particular-
 mente útil para la preparación de productos de la presen-
 te invención en donde R₁ y R₂ son como se ha descrito an-
 15 teriormente, R₃ es hidrógeno y Ar es fenilo y fenilo mono-
 y di-substituido en donde el substituyente es metilo, me-
 toxi, 3,4-dimetoxi, ciano o carboxi.

La tercera solución alternativa con respecto a
 la síntesis de los compuestos de la presente invención
 20 (Método C) se señala en el siguiente esquema:

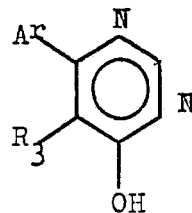


2 - MAY 1973

420210

IX

Niquel de Raney



5

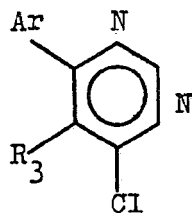
II

II

POCl₃



10

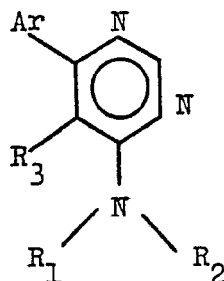


III

15

III

HNR₁R₂




IV

20

25 La etapa inicial en la secuencia de reacción del Método C es una condensación de un aroilacetato de alquilo (inferior) con tiourea dando por resultado la formación de una 4-hidroxi-2-mercapto-6-arilpirimidina (IX). En la práctica, el beta-cetoéster requerido se pone en contacto con

2 - NOV - 1973



420210

cantidades aproximadamente equimolares de tiourea en un solvente inerte a la reacción tales como aquellos representados mediante los alcanoles (inferiores). Son convenientes temperaturas de 60° a 90°C. con tiempos de reacción correspondientes de aproximadamente 96 a 140 horas. El aislamiento del producto deseado se logra mediante concentración de la mezcla de reacción al vacío seguido por dilución con agua, acidificación a un pH de 3, enfriamiento y finalmente, filtración de los sólidos crudos.

10 Alternativamente, puede también emplearse la 5-metilisotiourea en vez de la urea en la reacción anteriormente descrita y proporciona el análogo de 2-metiltio correspondiente de IX.

15 Los aroilacelatos son productos comerciales o pueden sintetizarse convenientemente mediante métodos disponibles por aquellas personas expertas en el arte, v. gr., de acuerdo con aquellos señalados extensamente por Hauser y otros, en "Reacciones Orgánicas", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1954, Capítulo 9, página 266. Los aroil-alfa-substituidos-acetatos, $ArCOCH(R_3)CO_2C_2H_5$, se sintetizan de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por Hope y otros, Diario de la Sociedad Química, 95, 2045 (1909).

25 La desulfuración de IX en hidróxido de sodio acuoso usando níquel de Raney, da por resultado la formación de la 4-hidroxi-6-arilpirimidina (II) correspondiente idé-



2 - NOV. 1973

420210

tica a aquella preparada mediante el Método A. De manera semejante, cuando se emplea el análogo de 5-metilo de IV correspondiente, se obtienen productos idénticos.

5 Las etapas subsecuentes de la secuencia de reacción, Método C, y los resultados correspondientes son idénticos a aquellos del Método A.

10 El Método C es especialmente útil para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se ha indicado anteriormente y en donde Ar es fenilo o fenilo mono- o di-substituido siendo dicho substituyente ciano, metilo, metoxi, carboxi, acilamino o dialquilamino, piridilo, furilo y piridilo y furilo substituidos con acilamino, 3-indolilo, naftilo y 2- y 3-benzofurilo.

15 Además, el uso del alfa-alquilaroilacetato en la reacción inicial del Método C permite la síntesis de los congéneres de 5-alquilo de los productos finales (IV). La substitución de acetamidina o propionamidina para la tiourea conduce a análogos de IV que llevan un substituyente de 2-
20 metilo o de 2-etilo.

25 La introducción de un substituyente de nitro en la mitad de arilo de las 4-amino-6-arilpirimidinas puede llevarse a cabo mediante nitración directa empleando una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico. En la práctica, a una solución del substrato en ácido sulfúrico concentrado se



420210

añade ácido nítrico por gotas y a temperatura ambiente. La
reacción resultante se lleva a cabo a temperaturas ambiente,
durante aproximadamente 2 a 6 horas. La reacción se enfría
rápidamente con hielo, se hace básica con hidróxido de amonio
5 y la base libre se extrae en un solvente inmisible en
agua tal como cloroformo o cloruro de metileno.

Por lo general, se forman más de un nitro-isómero
como resultado de la nitración directa. Estos isómeros pueden
separarse subsecuentemente mediante métodos convencio-
10 nales conocidos por aquellas personas expertas en el arte,
v. gr., mediante cristalización fraccionada o cromatografía
de columna. La identificación de los isómeros se lleva a
cabo convenientemente usando estudios de resonancia magné-
tica nuclear.

15 El tratamiento de los compuestos de nitro anterior-
mente descritos con agentes reductores tales como cloruro
estanoso y ácido clorhídrico da por resultado la preparación
de los análogos de amino correspondientes. Las reducciones
con cloruro estanoso se llevan a cabo a temperaturas de 40°C.
20 a 75°C. con tiempos de reacción de 2 a 4 horas, y se emplean
de preferencia ácido clorhídrico de concentración 12N. El
producto, que es frecuentemente poco soluble como la sal de
dihidrocloruro de ácido clorhídrico de concentración 12N,
se filtra de la mezcla de reacción enfriada y la base libre
25 se libera mediante el tratamiento de la sal con una base



420210

acuosa tal como una solución de hidróxido de sodio.

Además del método anteriormente mencionado para reducir los substituyentes de nitro, pueden emplearse varios otros reactivos reductores conocidos por aquellas
5 personas expertas en el arte con resultados comparables, v. gr., ácido clorhídrico de estaño, óxido de hidrógeno y platino o una amalgama de aluminio.

Las 4-amino-6-aminoarilpirimidinas que resultan de la reducción anteriormente mencionada de los compuestos
10 de nitro correspondientes, pueden hacerse reaccionar subsecuentemente con una amplia variedad de reactivos incluyendo haluros de alcanilo, anhídridos, haluros de alquilo.

La reacción de los compuestos de amino con haluros de alcanilo y haluros de alcoxi-carbonilo conduce a
15 la preparación de los carbonatos de acilamino y de alquilo correspondientes, de manera respectiva. En la práctica, el haluro de alcanilo o de alcoxycarbonilo se añade por gotas a una mezcla del compuesto amino apropiado y un carbonato de metal alcalino en un solvente inerte a la reacción apropiado tal como benceno, éter o cloruro de metileno. La reac
20 ción de preferencia se lleva a cabo a temperaturas ambiente a través de un período de reacción de aproximadamente 12 a 24 horas. La hidrólisis de la reacción con agua y la separación del solvente inmiscible en agua conduce al aislamien
25 to subsecuente del producto crudo.



23-10-73

420210

La formación de los substituyentes de acilamino
empleando anhídridos sencillos o anhídridos mezclados en
vez de los haluros de aroilo o de alcanoil se puede lle-
var a cabo con igual facilidad. Experimentalmente, el com-
5 puesto de amino se pone en contacto con por lo menos una
cantidad equimolar del anhídrido requerido y de preferen-
cia con un exceso del 20 al 50 por ciento. Puede emplear-
se un solvente tal como benceno, piridina, cloroformo o
tetrahidrofurano, o la reacción puede llevarse a cabo de
10 manera neta, es decir, sin solvente. En el último caso, es
deseable usar tanto así como un exceso de 100 a 300 por
ciento del anhídrido apropiado. La reacción se lleva a ca-
bo durante 12 a 24 horas a temperaturas ambiente. El exceso
del anhídrido puede removerse bajo presión reducida y el
15 residuo puede disolverse en acetato de etilo después de lo
cual se convierte en la sal deseada o alternativamente la
mezcla de reacción original puede diluirse con acetato de
etilo, y la sal puede prepararse directamente mediante mé-
todos convencionales.

20 La síntesis de la 6-(N-alquilaminoaril)pirimidi-
nas y 6-(N,N-dialquilaminoaril)pirimidinas se lleva a cabo
convenientemente mediante alquilación directa de la 6-amino-
arilpirimidinas usando un haluro de alquilo apropiado.
El grado de alquilación se controla mediante la cantidad
25 relativa del haluro de alquilo por lo general del yoduro

2-10-73



420210

5 con respecto al compuesto de amino enfriado. Para la monoalquilación, se usan cantidades equimolares de los dos reactivos más un exceso pequeño del 10 por ciento del haluro de alquilo; la dialquilación requiere por lo menos dos moles de haluro por mol de substrato de amino. Pueden también usarse con igual facilidad haluros alílicos y haluros de aralquilo.

10 En la práctica, una solución o suspensión de la aminoarilpirimidina y por lo menos una cantidad equimolar de un carbonato de metal alcalino se trata con haluro de alquilo apropiado de preferencia el yoduro, en las cantidades anteriormente descritas. Los solventes para esta alquilación pueden variar en naturaleza y se selecciona del grupo que incluye alcanoles (inferiores), N,N-di(inferior)alquil(inferior)alquilcarboxamidas éteres cíclicos y agua.

15 Se emplean temperaturas elevadas de 50° a 110°C. con tiempos de reacción de 1 a 8 horas. El producto se aísla mediante evaporación del solvente de reacción al vacío seguido por extracción del residuo con dichos solventes como cloruro de metileno o cloroformo o alternativamente, cuando se

20 usa agua, como el solvente de la reacción el solvente puede extraerse de la mezcla directamente usando los solventes citados. El solvente de extracción separado se evapora hasta sequedad y el producto crudo se purifica mediante recristalización a partir de un solvente apropiado o mediante cro

25



420210

matografía sobre una columna de gel de sílice.

Como se ha manifestado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de adición de ácido. Los compuestos básicos de la presente invención se convierten en las sales de adición de ácido mediante la interacción de la base con un ácido ya sea en un medio acuoso o no acuoso. De manera semejante, el tratamiento de las sales de adición de ácido con una solución acuosa básica, v. gr., hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino o con un catión de metal, que forma un precipitado insoluble con el anión del ácido da por resultado una regeneración de la forma de base libre. Dichas conversiones se llevan a cabo mejor lo más rápidamente posible y bajo condiciones de temperatura y el método que se determina mediante la estabilidad de los productos básicos. Las bases regeneradas de esta manera pueden reconvertirse en la sal de adición de ácido igual o una diferente.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de aquellos compuestos de la presente invención que forman sales, se prefiere desde luego, usar las sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando la insolubilidad en agua, la alta toxicidad o la naturaleza exenta de cristalinidad puede hacer que cierta especie de sal específica sea inapropiada o menos deseable para usarse de tal manera en



2- NOV. 1973

420210

una aplicación farmacéutica determinada, las sales insolubles en agua tóxicas pueden convertirse en las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes mediante descomposición de la sal tal y como se ha descrito en lo que
5 antecede o alternativamente pueden convertirse en cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable deseada. Los ejemplos de los ácidos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, o sulfuroso, fosforoso, acético,
10 láctico, cítrico, tartárico, succínico, maléico y glucónico.

La complicación final de la formación de coágulos en la enfermedad de corazón isquémica, enfermedad vascular cerebral, trombosis de la vena de la pierna, embolia pulmonar y enfermedad vascular periférica está bien definida
15 en la literatura médica y recientemente ha sido revisada por Mustard y otros, Pharm. Rev., 22, 97 (1970). La función fortuita de la aglomeración de plaquetas en la formación de coágulos que son masas de plaquetas y leucocitos aglutinados para distinguirlos de los coágulos en donde los elementos de la sangre se distribuyen al azar, se ha dado por
20 sentada mediante estudios médicos y ha sido revisada por Mustard, y otros. Los compuestos de la presente invención prestan su actividad antitrombogénica notable a través de
25 su capacidad para inhibir la aglomeración de plaquetas



420210

anteriormente mencionadas.

Como se ha indicado anteriormente, las 4-amino-6-arilpirimidinas de la presente invención que están todas fácilmente adaptadas para uso terapéutico como inhibidores de la aglomeración de plaquetas. Los compuestos típicos de interés en esta serie incluyen 4-dietilamino-6-(p-metoxifenil)pirimidina, 4-dietilamino-6-fenilpirimidina, 4-(etil-n-propilamino)-6-fenilpirimidina, 4-dietilamino-6-(2-tienil)pirimidina, 4-dietilamino-6-(2-tienil)pirimidina, 4-dietilamino-6-(m-dimetilamino-fenil)pirimidina, 4-(etil(2-hidroxi-etil)amino)-6-fenilpirimidina, 4-etilamino-6-fenilpirimidina, 4-(2,2,2-trifluoetilamino)-6-fenilpirimidina, 4-dietilamino-5-metil-6-fenilpirimidina y 4-dietilamino-5-etil-6-fenilpirimidina.

Además de su utilidad como inhibidores de la aglomeración de plaquetas, varios congéneres de esta serie muestran potencia notable como relajantes de músculo liso y en particular como broncodilatadores. Los compuestos notables para esta utilidad terapéutica incluyen 4-dietilamino-6-(m-acetilaminofenil)pirimidina, 4-dietilamino-6-(m-isobutirilaminofenil)-pirimidina, 4-dietilamino-6-(m-propionilaminofenil)pirimidina, 4-di-n-propilamino-6-(m-acetilaminofenil)pirimidina y 4-dietilamino-6-(p-acetilaminofenil)pirimidina.

La 4-hidroxi-6-arilpirimidinas de la presente in-



420210

vención, tal y como se ha mencionado anteriormente, son intermedios útiles que conducen a la síntesis de las 4-amino-6-arilpirimidinas correspondientes. Además, se ha encontrado que por lo menos uno de estos intermedios, la 4-hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidina, tiene actividad notable inesperada como un broncodilatador. Es especialmente interesante, puesto que los análogos correspondientes en donde R_3 es hidrógeno, metilo y propilo tienen actividad considerablemente menor.

Las 4-amino-6-arilpirimidinas y 4-hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidinas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que son útiles como inhibidores de la aglomeración de plaquetas y/o broncodilatadores en mamíferos, pueden administrarse ya sea como agentes terapéuticos individuales o como mezclas de agentes terapéuticos. Pueden administrarse solas, pero por lo general se administran con un portador farmacéutico que se selecciona sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, trociscos, dulces o caramelos duros, polvos, rociaduras, suspensiones o soluciones acuosas, soluciones inyectables, elixiris, jarabes y semejantes. Dichos portadores incluyen diluyentes sólidos o filtros, medios acuosos estériles y



420210

varios solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta invención pueden endulzarse y aromatizarse apropiadamente por varios agentes del tipo que se usan comúnmente para este objeto.

5. El portador específico que se selecciona mediante la proporción del ingrediente activo con respecto al portador, es influenciado por la solubilidad y naturaleza química de los compuestos terapéuticos, la vía de administración elegida y las necesidades de la práctica farmaceútica normal. Por ejemplo, cuando se administran de aquellos
10 compuestos oralmente en forma de pastillas, pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio. Pueden también usarse para producir pastillas para la administración oral de estos com
15 puestos varios desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos junto con agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, sulfato de laurilo de sodio y talco. Para administración oral en forma de cápsula, la lactosa y los polietilenglicoles de alto
20 peso molecular quedan entre los materiales preferidos para usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando van a usarse suspensiones acuosas para administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con a-
25 gientes emulsionantes o de suspensión. Pueden emplearse diluyentes tales como metanol, propilenglicol, glicerina y

2.
10/11/73

420210

sus combinaciones así como otros materiales.

Para objetos de administración parenteral y de inhalación, pueden emplearse soluciones o suspensiones de los compuestos presentes en aceite de ajonjolí o aceite de cacahuete, o en soluciones acuosas de propilenglicol así como soluciones acuosas estériles de las sales de adición de ácido solubles que se describirán a continuación. Estas soluciones específicas son especialmente apropiadas para objetos de inyección intramuscular y subcutánea. Las soluciones acuosas incluyendo aquellas de las sales de adición de ácido disueltas en agua destilada pura, son asimismo útiles para objetos de inyección intravenosa con la condición de que su pH se ajuste correctamente con anterioridad. Dichas soluciones deben amortiguarse apropiadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con glucosa o salina en cantidad suficiente.

Los compuestos pueden administrarse a personas que padecen bronco-restricción por medio de inhaladores u otros dispositivos que permitan que los compuestos activos se pongan en contacto directo con las zonas restringidas de los tejidos de la persona. Cuando se administran por medios de una rociadura formulada como una solución al uno por ciento, se prefiere la utilización varias veces al día.

Es necesario que el ingrediente activo forme una proporción de la composición de manera tal que se obtenga

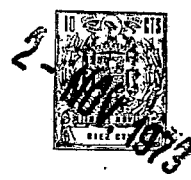


2 - NOV. 1973

420210

una forma de dosificación apropiada. Evidentemente, pueden administrarse varias formas unitarias de dosificación aproximadamente al mismo tiempo. Aún cuando podrían usarse en ciertos casos composiciones con menos de 0.005 por
5 ciento en peso del ingrediente activo, se prefiere usar composiciones que contengan no menos de 0.005 por ciento del ingrediente activo; de otra manera, la cantidad del portador será excesivamente grande. La actividad aumenta con la concentración del ingrediente activo. La composición puede contener 10, 50, 75, 95 ó un porcentaje en peso
10 todavía más elevado del ingrediente activo.

Aún cuando el uso de la presente invención está encaminado al tratamiento de mamíferos en general, los pacientes preferidos son los seres humanos. Al determinar
15 una dosis eficaz para la terapia humana, se extrapolan frecuentemente los resultados de las pruebas con animales y se supone una cierta correlación entre el comportamiento de la prueba con el animal y la dosificación propuesta para los seres humanos. Cuando hay disponible una norma
20 que se emplea comercialmente, el nivel de la dosis del candidato clínico, en los seres humanos se determina frecuentemente mediante la comparación de su funcionamiento con la norma en una prueba con un animal. Por ejemplo, si se emplea teofilina como un broncodilatador normal que
25 ministra los seres humanos a razón de 150 a 300 miligramos



420210

cada 4 horas. Se supone luego que si los compuestos de la presente invención tienen una actividad comparable a la teofilina en un ensayo de prueba, las dosis semejantes proporcionarán respuestas comparables en los seres humanos.

5 Evidentemente, el médico determinará finalmente la dosificación que puede ser más apropiada para una persona específica y esta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente específico así como con la naturaleza y grado de los síntomas y las características farmacodinámicas del agente específico que vaya a administrarse. Por lo general, se administrarán inicialmente dosis pequeñas con un aumento gradual en la dosificación hasta
10 que se determine el nivel óptimo. Frecuentemente, se encontrará que cuando la composición se administra oralmente, se requerirán cantidades más grandes del ingrediente
15 activo para producir el mismo nivel tal y como se produce mediante una cantidad pequeña administrada parenteralmente.

Teniendo en cuenta los factores anteriormente
20 citados, se considera que una dosificación diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en los seres humanos de aproximadamente 50 a 750 miligramos por día, con una escala preferida de aproximadamente 50 a 350 miligramos por día en dosis individuales o divididas o a
25 aproximadamente de 1 a 7 miligramos por kilogramo de peso

2- NOV 1953



420210

de cuerpo, impedirá de manera efectiva la formación de
cóagulos en los pacientes humanos que son susceptibles a
padecer dichos trastornos y alivian la broncorrestricción.
Estos valores son ilustrativos y desde luego pueden ser
5 casos individuales en donde se ameritan escalas de dosis
más elevadas o más bajas.

Se proporcionan los siguientes ejemplos única-
mente para el objeto de ilustración y no deben interpre-
tarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles
10 muchas variaciones de los mismos sin desviarse del espí-
ritu o alcance de la misma.

EJEMPLO I

15 Hidrocloruro de 4-Dietilamino-6-fenilpirimidina

Método A.

A. 2-aminocinamato de etilo (I; Ar = C₆H₅)

A una solución de éter de etilo seco (300 mili-
20 litros) se añaden virutas de magnesio (16.9 gramos). Se
añade bromobenceno (103 gramos) en éter (600 mililitros)
a un régimen para mantener un reflujo leve. (Un cristal
de yodo o un mililitro de yoduro de metilo debe añadirse
frecuentemente para iniciar la reacción). El reflujo se
25 continua hasta que haya reaccionado la mayoría del magnesio.

2. NOV 1973



420210

Se añade cianoacetato de etilo (30 gramos) a través de un período de 30 minutos y la mezcla de reacción se continua agitando durante 3 horas a temperatura ambiente después de lo cual se añade ácido sulfúrico de concentración 3.5N (180 mililitros) y la reacción se continúa agitando durante 30 minutos adicionales. La capa acuosa se extrae con éter de dietilo y la capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción de éter al vacío seguida por destilación del aceite residual, proporciona el producto deseado de punto de ebullición a 0.4 milímetros de 138° a 142°C.

5
10
15
20
25

B. 4-Hidroxi-6-fenilpirimidina (II; Ar = C₆H₅; R₃ = H)

A una mezcla de 2-aminocinamato de etilo (54 gramos; 0.28 moles) y formamida (100 mililitros) en dimetilsulfóxido (700 mililitros) a temperatura de 100°C. se añade a través de un embudo de goteo t-butóxido de potasio (63 gramos; 0.56 moles) en 300 mililitros del mismo solvente a través de un período de 15 minutos. La solución se agita durante 16 horas a temperatura de 100°C. después de lo cual se enfría, se vacía sobre hielo (2 litros) y se añade ácido acético para completar la precipitación. El sólido obtenido durante la filtración se lava con agua, alcohol isopropílico y se seca al aire, en cantidad de 30 gramos de punto de fusión de 266° a 267°C.



2 - NOV. 1973

420210

C. 4-Cloro-6-fenilpirimidina (III; Ar = C₆H₅; R₃ = H)

Se añade 4-hidroxi-6-fenilpirimidina (2.1 gramos) a oxiclورو de fósforo (60 mililitros) y se somete a reflujo durante 1.5 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se remueve al vacío y el aceite color obscuro se vacía sobre hidróxido de amonio concentrado/hielo. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca, en cantidad de 2.1 gramos de punto de fusión de 95° a 98°C.

10 D. Hidroclورو de 4-Dietilamino-6-fenilpirimidina (IV; Ar = C₆H₅; R₁, R₂ = C₂H₅; R₃ = H)

Una mezcla de 4-cloro-6-fenilpirimidina (10.0 gramos) dietilamina (7.5 gramos) y etanol (200 mililitros) se somete a reflujo durante 5 horas. Al final de este período de tiempo la mezcla de reacción se vacía en agua (800 mililitros) y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se seca y se concentra al vacío hasta formar un aceite que se absorbe en metanol, se trata con carbón activado se filtra y el metanol se remueve al vacío. El aceite residual se absorbe en éter de dietilo y se hace burbujear cloruro de hidrógeno anhidro en la solución hasta que se completa la precipitación. La filtración rinde la sal de hidroclورو (6.45 gramos) que se recristaliza de etanol/hexano para 25 rendir un sólido microcristalino de color canela en canti-



420210

dad de 5.0 gramos de punto de fusión de 214° a 215°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_3 \cdot HCl$:

C, 63.7; H, 6.9; N, 15.9

Encontrado: C, 63.6; H, 7.0; N, 15.7

5

EJEMPLO II

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-fenilpirimidina

Método B.

10

A. 2-Carbometoxi-3-aminobenzotiofeno (V; X = H)

15

A una solución de alcohol de butilo terciario (30 mililitros) y t-butóxido de potasio (1.12 gramos; 0.01 mol) se añade a través de un embudo de goteo y tioglicolato de metilo (1.06 gramos; 0.01 mol) el alcohol de butilo terciario (10 mililitros). La solución se agita durante 10 minutos y luego se concentra al vacío para rendir la sal de sodio del tioglicolato de metilo que se absorbe en 30 mililitros de dimetilformamida. A esto se añade a través de un embudo de goteo, 2-clorobenzonitrilo (1.37 gramos; 0.01 mol) en dimetilformamida (10 mililitros) y la solución se calienta a temperatura de 75°C. durante 30 minutos. Al final de este período de tiempo la solución se enfría y se vacía en 200 mililitros de hielo y de agua. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca para rendir un sólido microcristalino blanco, en cantidad de 1.8 gramos, de

25



420210

punto de fusión de 105° a 106°C.

B. 4-Hidroxibenzotieno/3,2-d/pirimidina (VI; X=H)

A una solución de 2-carbometoxi-3-aminobenzotiofeno (2.07 gramos; 0.02 moles) y t-butóxido de potasio (2.24 gramos; 0.02 moles) en dimetilsulfóxido (30 mililitros), se
5 añade un exceso de formamida (más o menos 5 mililitros por gramos de 2-carbometoxi-3-aminobenzotiofeno). Esto se calienta a temperatura de 90°C. hasta que se completa la reacción, tal y como se demuestra mediante cromatografía de capa delgada (~30 minutos). La solución se enfría, se vacía en agua, se acidifica con ácido acético glacial y el sólido resultante se filtra. La lavada con alcohol isopropílico y luego con éter rinde un sólido blanco, en cantidad de 1.76 gramos, de
10 punto de fusión de 300° a 301°C.

15 C. 4-Clorobenzotieno/3, 2-d/pirimidina (VII; X = H)

Una mezcla de 4-hidroxibenzotieno/3,2-d/pirimidina (20 gramos; 0.1 mol) en oxiclорuro de fósforo (500 mililitros) se somete a reflujo con agitación durante 4 horas. Al final de este período de tiempo, la solución se enfría y se concentra al vacío hasta formar un semisólido de color pardo, que
20 se vacía en 250 gramos de hielo/250 mililitros de una solución de hidróxido de amonio. El sólido resultante se filtra y se seca al aire para rendir un sólido microcristalino color beige en cantidad de 19.7 gramos de punto de fusión de 139° a 140°C.

2- NOV 1973



420210

D. Hidrocioruro de 4-dietilaminobenzotieno/3,2-d7-pirimidina (VIII; X = H; R₁, R₂ = C₂H₅)

Una mezcla de 4-clorobenzotieno/3,2-d7pirimidina (15 gramos; 0.068 moles) y un exceso de dietilamina en etanol (500 mililitros), se somete a reflujo con agitación durante 3 horas. La solución se enfria, se vacía en agua (500 mililitros) y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y el cloroformo se remueve al vacío para rendir un residuo aceitoso de color obscuro. Este se absorbe en metanol, se trata con carbón activado se filtra y el solvente se remueve al vacío para rendir un residuo aceitoso que se absorbe en éter de dietilo. Se hace burbujear gas de cloruro de hidrógeno anhidro hacia la solución hasta que cesa la precipitación. La filtración rinde la sal de hidrocioruro en cantidad de 13.4 gramos de punto de fusión de 226° a 230°C.

E. Hidrocioruro de 4-dietilamino-6-fenilpirimidina (IV; X = H; R₁, R₂ = C₂H₅)

A una solución de 1.5 mililitros de dimetilformamida que contiene 4-dietilaminobenzotieno/3,2-d7pirimidina (2.0 gramos) se añade un gran exceso de níquel de Raney y la mezcla resultante se calienta hasta temperatura de reflujo. El agua se deja destilar de la mezcla de reacción hasta que la temperatura llega a 150°C. después de lo cual el reflujo



2 - NOV. 1973

420210

se continua con agitación rápida durante 48 horas. Los sólidos se filtran y el filtrado se concentra al vacío hasta formar un aceite. El aceite residual se divide entre agua y cloroformo y la capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona un aceite que cuando se disuelve en éter de etilo y se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso proporciona 1.4 gramos de la sal de hidrocioruro del producto deseado, que es idéntico en todos los aspectos a aquel sintetizado mediante el Método A.

EJEMPLO III

Hidrocioruro de 4-dietilamino-5-etil-6-fenilpirimidina

Método C.

A. 2-Mercapto-4-hidroxi-6-fenilpirimidina (V; Ar = C_6H_5 ; R₃ = C_2H_5)

Un recipiente de reacción se carga con 750 mililitros de etanol seco, 80 gramos (0.36 moles) de alfa-benzoilbutirato de etilo, 39.3 gramos (0.72 moles) de metóxido de sodio y 49.3 gramos (0.82 moles) de tiourea. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo (79°C.) y se agita a ese punto durante 120 horas. La mezcla de reacción resultante se concentra al vacío hasta un volumen

2-10-73



420210

bajo y la suspensión acuosa espesa se diluye luego con 400 mililitros de agua y hielo. La solución acuosa se enfría a temperatura de 10°C. y luego se acidifica hasta un pH de 3.0 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión acuosa cristalina se granula durante 30 minutos a temperatura de 20°C. y luego se filtra. La torta se lava con agua caliente (60 litros a temperatura de 35°C) y luego se seca, en cantidad de 35.8 gramos de punto de fusión de 233° a 236°C.

10

B. 4-Hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidina (II; Ar = C₆H₅; R₃ = C₂H₅)

15

A una solución de 283 mililitros de agua que contiene 11.4 gramos de hidróxido de sodio y 35 gramos de 2-mercapto-4-hidroxi-5-etil-6-fenilpirimidina, bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a temperatura de 65°C. se añaden 265 gramos de níquel de Raney en porciones pequeñas. Después de calentarse durante dos horas en un baño de vapor, se añaden 80 gramos de Níquel de Raney adicionales. Después de una hora, se completa la desulfuración y la mezcla de reacción se enfría.

20

El Níquel de Raney se filtra, el filtrado se concentra en volumen al vacío y se diluye con hielo y agua. La solución acuosa se acidifica hasta un valor de pH de 5.0 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtra y se seca, en cantidad de 22.1 gramos de punto de fusión de 180° a 182°C. La muestra analítica

25



420210

se recristaliza de cloroformo y hexano.

Análisis calculado para $C_{12}H_{12}N_2O$:

C, 72.0; H, 6.0; N, 14.0

Encontrado

C, 71.9; H, 6.0; N, 14.0.

5

C. 4-cloro-5-etil-6-fenilpirimidina (III; Ar = C_6H_5 ; $R_3 = C_2H_5$)

Una suspensión acuosa de 21.0 gramos de 4-hidroxi-5-etil-6-fenil-pirimidina en 250 mililitros de oxiclورو de fósforo se agita y se calienta a temperatura de reflujo (105° a 110°C.). A temperatura de 78°C. todos los materiales sólidos se disuelven y la solución luego se agita a temperatura de 110°C. durante 24 horas. La solución se concentra al vacío hasta un cierto volumen y luego se añade cuidadosamente a temperatura de 50°C. a una mezcla de hidróxido de amonio concentrado y hielo. El precipitado se filtra y el sólido cristalino se seca al aire en cantidad de 21.5 gramos de punto de fusión de 46° a 47°C.

10

15

Análisis calculado para $C_{12}H_{11}ClN_2$:

C, 65.9; H, 5.1; N, 12.8

20

Encontrado:

C, 65.2; H, 4.9; N, 12.6.

D. Hidrocloruro de 4-Dietilamino-5-etil-6-fenilpirimidina (IV; Ar = C_6H_5 ; $R_3 = C_2H_5$)

25

Una solución de etanol de 12 gramos de 4-cloro-5-

2 - NOV 1973

420210

etil-6-fenilpirimidina y 16.1 gramos de dietilamina se agita a la temperatura de reflujo durante la noche. El etanol y el exceso de amina se remueven al vacío para proporcionar el producto residual como un aceite espeso. El aceite se disuelve en cloroformo que subsecuente-
5 temente se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se decolora con carbón. El cloroformo se remueve bajo presión reducida, el aceite residual se absorbe en acetato de etilo y se añade gas de cloruro de hidró-
10 geno hasta que cesa de formarse el precipitado. El producto se filtra y se seca en cantidad de 6.9 gramos de punto de fusión de 138° a 139.5°C.

Se preparó una muestra analítica mediante recristalización.

15 Análisis Calculado para: $C_{16}H_{22}ClN_3$:
C, 65.9; H, 7.6; N, 14.4
Encontrado C, 66.1; H, 7.6; N, 14.4.

20

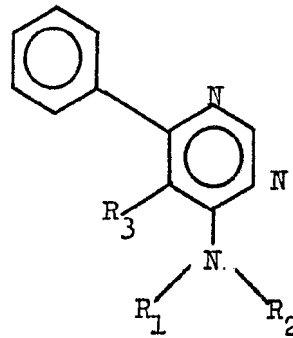
EJEMPLO IV

Se repiten los procedimientos del Ejemplo I usando materiales de partida apropiadamente substituidos a fin de proporcionar los siguientes compuestos en buenos rendi-
25 mientos:

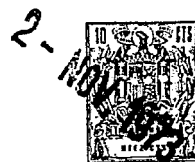
2 - NOV. 1973



420210



	R_1	R_2	R_3	Punto de fusión °C.	Procedimiento
	H	CH_3	H	218 a 220	Ejemplo I
10	H	C_2H_5	H	190 a 192	Ejemplo I
	H	$n-C_3H_7$	H	172 a 174	Ejemplo I
	H	$i-C_3H_7$	H	165 a 167	Ejemplo I
	H	$n-C_4H_9$	H	142 a 145	Ejemplo I
15	H	$i-C_4H_9$	H	138 a 140	Ejemplo I
	H	H	H	207 a 209	Ejemplo I
	CH_3	CH_3	H	250 a 252	Ejemplo I
	CH_3	$n-C_3H_7$	H	172 a 174	Ejemplo I
	C_2H_5	C_2H_5	H	173 a 175	Ejemplo I
20	C_2H_5	$n-C_3H_7$	H	187 a 188	Ejemplo I
	$n-C_3H_7$	$n-C_3H_7$	H	152 a 154	Ejemplo I
	$n-C_4H_9$	$n-C_4H_9$	H	90 a 91	Ejemplo I
	$i-C_4H_9$	$i-C_4H_9$	H	103 a 104	Ejemplo I
25	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	201 a 202.5	Ejemplo III



420210

R_1	R_2	R_3	Punto de fusión °C.	Procedimiento
$i-C_3H_7$	$t-C_3H_7$	CH_3	210 a 212	Ejemplo III
CH_3	CH_3	C_2H_5	163 a 166	Ejemplo III
$i-C_3H_7$	$i-C_3H_7$	C_2H_5	75 a 78	Ejemplo III
CH_3	CH_3	$n-C_3H_7$	165 a 166	Ejemplo III
C_2H_5	C_2H_5	$n-C_3H_7$	132 a 134	Ejemplo III
C_2H_5	C_2H_5	$i-C_3H_7$	95 a 97.5	Ejemplo III

10

EJEMPLO V

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo II, y comenzando con la benzotieno[3,2-d]pirimidina requerida, se preparan los siguientes productos en rendimientos moderadamente buenos:

15

Hidrocioruro de 4-(1-pirrolidinil)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 266° a 268°C.;

Hidrocioruro de 4-(1-piperidil)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 278° a 280°C.

20

Hidrocioruro de 4-(1-Hexahidroazepinil)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 65°C.;

Hidrocioruro de 4-(4-Morfolinil)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 259° a 260°C.

25

Dihidrocioruro de 4-(4-Etil-1-piperazinil)-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 290° a 292°C. (con



2- NOV. 1973

420210

descomposición).

EJEMPLO VI

5 De nuevo, empleando los procedimientos del Ejemplo I y utilizando los reactivos de partida apropiados, se preparan los siguientes congéneres:

Hidrocloruro de 4-(2,2,2-trifluoetilamino)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 195° a 197°C.;

10 Hidrocloruro de 4-[Etil(2,2,2-trifluoetil)amino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 208° a 210°C.;

Hidrocloruro de 4-[2-(Diethylamino)ethylamino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 80° a 82°C.

15 Hidrocloruro de 4-[Etil(2-hidroxiethyl)amino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 204° a 205°C.;

Hidrocloruro de 4-[Etil(2-hidroxiethyl)amino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 182° a 184°C.;

Hidrocloruro de 4-[Bis(2-hidroxiethyl)amino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 153° a 155°C.;

20 Hidrocloruro de 4-(Dialilamino)-6-fenilpirimidina de punto de fusión de 273° a 275°C.

Hidrocloruro de 4-(3-Piridilmetilamino)-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 225° a 226°C.;

25 Dihidrocloruro de 4-[Etil(3-piridimetil)amino]-6-fenilpirimidina, de punto de fusión de 262° a 266°C.



420210

Hidrocloruro de N-(6-fenil-4-pirimidinil)antra-
nilato de etilo, de punto de fusión de 165° a 170°C.

Hidrocloruro de 4-Dietilamino-5-etil-6-(2-ra-
f-til)pirimidina, de punto de fusión de 161 a 162°C.

5 Hidrocloruro de 4-dietilamino-5-etil-6-(4-tolil)
pirimidina, de punto de fusión de 103° a 104°C.

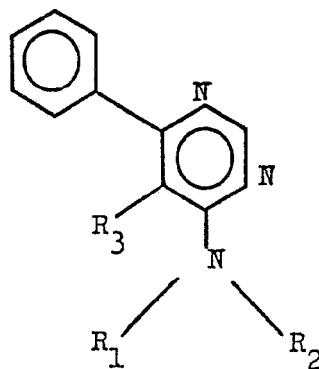
EJEMPLO VII

10 Utilizando el procedimiento de aminación del
Ejemplo I-D o III-D, y empleando la 4-cloro-6-fenil-piri-
midina apropiada y la amina requerida, se sintetizan los
siguientes congéneres:

15

20

25





420210

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	ciclo C ₃ H ₅	H-	H
	ciclo C ₃ H ₅	CH ₃ -	H
	ciclo C ₃ H ₅	CH ₃ -	CH ₃
5	ciclo C ₅ H ₉	C ₂ H ₅	H
	ciclo C ₆ H ₁₁	H-	H
	ciclo C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₂ H ₅
	ciclo C ₆ H ₁₃	CF ₃ CH ₂ -	H
	ciclo C ₃ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
10	ciclo C ₃ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇
	ciclo C ₇ H ₁₃	HO(CH ₂) ₂ -	H
	ciclo C ₇ H ₁₃	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅
	ciclo C ₇ H ₁₃	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H
	ciclo C ₆ H ₁₁	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
15	ciclo C ₆ H ₁₁	CH ₂ =CHCH ₂ -	CH ₃

EJEMPLO VIII

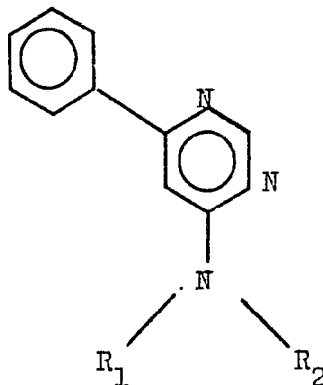
20 Se repiten los procedimientos del Ejemplo II comenzando con la benzotieno[3,2-d]pirimidina, sustituida apropiadamente a fin de proporcionar los siguientes análogos:

25

2 - NOV. 1973



420210



5
10
15

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
H	2-piridilmetilo
n-C ₃ H ₇	2-piridilmetilo
H	3-piridilmetilo
CH ₃	4-piridilmetilo
H	2-sulfamoilfenilo
n-C ₄ H ₉	2-sulfamoilfenilo
H	2-carboxifenilo
CH ₃	2-carboxifenilo


20

EJEMPLO IX

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo I y comenzando con los reactivos apropiados, se sintetizan los siguientes compuestos:

25

Hidrocloruro de 4-Dietilamino-6-(m-clorofenil)

2- 

420210

pirimidina, de punto de fusión de 178° a 180°C.;

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(p-clorofenil)

pirimidina, de punto de fusión de 215° a 216°C.;

Hidrocloruro de 4-di(n-propil)amino-6-(p-cloro-

5 fenil)pirimidina, de punto de fusión de 157° a 158°C.;

Hidrocloruro de 4-Dimetilamino-6-(p-clorofenil)

pirimidina, de punto de fusión de 268° a 270°C.;

Hidrocloruro de 4-(1-pirrolidinil)-6-(p-clorofe-
nil)pirimidina, de punto de fusión de 265° a 267°C.;

10 Hidrocloruro de 4-(4-metil-1-piperazinil)-6-
(p-clorofenil)-pirimidina, de punto de fusión de 295°C.;

Hidrocloruro de 4-Metil(2-hidroxi-etil)amino-6-
(p-clorofenil)-pirimidina, de punto de fusión de 203 a
205°C.;

15 Hidrocloruro de 4-(2,2,2-Trifluoetilamino)-6-
(p-clorofenil)-pirimidina, de punto de fusión de 227° a
229°C.

Hidrocloruro de 4-Di(n-propil)amino-6-(m-tri-
fluometilfenil)pirimidina, de punto de fusión de 276° a
20 278°C.

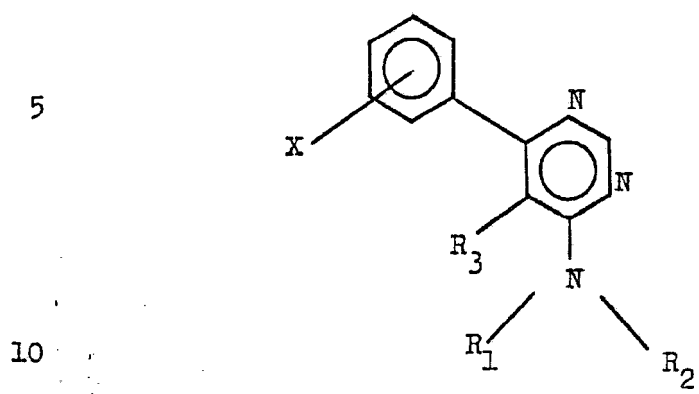
EJEMPLO X

De nuevo, siguiendo los procedimientos del
25 Ejemplo I, y comenzando con los reactivos substituidos

2-10-73

420210

apropiadamente, se preparan los siguientes análogos en rendimientos moderados:



	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	2-Cl	H	CH ₃ -	H
15	2-Cl	H	CH ₃ -	CH ₃
	2-Cl	-(CH ₂) ₅ -		H
	2-Cl	-(CH ₂) ₅ -		C ₂ H ₅
	2-Br	CH ₃	CH ₃	H
	2-Br	CH ₃	CH ₃ -	C ₂ H ₅
20	2-Br	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		CH ₃
	2-Br	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-n-C ₃ H ₇
	3-Br	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉ -	H
	3-Br	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	(CH ₂) ₂ -	CH ₃
	4-Br	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		C ₂ H ₅
25	4-Br	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H

2-



420210

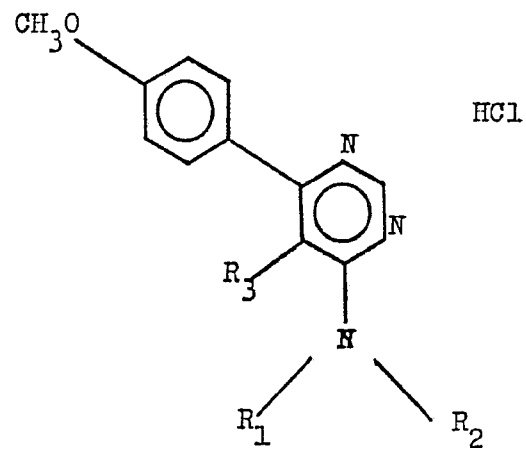
	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	4-Br	H	CF ₃ CH ₂	H
	2-F	H	CF ₃ CH ₂ -	C ₂ H ₅
	2-F	CH ₃	ciclo C ₃ H ₅ -	H
5	2-F	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ -	C ₂ H ₅
	3-F	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	4-F	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
	4-F		-(CH ₂) ₆ -	H
	4-F	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
10	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃ -	H
	4-CF ₃	CF ₃ CH ₂	H-	CH ₃
	4-CF ₃	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	i-C ₃ H ₇
	4-CF ₃	H	ciclo C ₅ H ₉ -	H
15				

EJEMPLO XI

20 Repitiendo de nuevo los procedimientos del Ejemplo I ó III, y empleando los reactivos de partida apropiados, se sintetizan los siguientes hidroclo-
 25 de 6-(p-metoxifenil)pirimidina:

2-101-973

420210



5
10

R_1	R_2	R_3	Punto de Fusión °C.
H	CH ₃	H	200 a 201
H	C ₂ H ₅	H	238 a 240
H	i-C ₄ H ₉	H	159 a 161
H	H	H	205 a 207
CH ₃	CH ₃	H	259 a 261 (con descomposición)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	222
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	210 a 211
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	H	157 a 159
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	(CH ₂) ₂ -	H	"285 a 287 (con descomposición)
-(CH ₂) ₄ -	H		245 a 247
C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H	219 a 221
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	129 a 132

"dihidrocloruro"

2-10-73

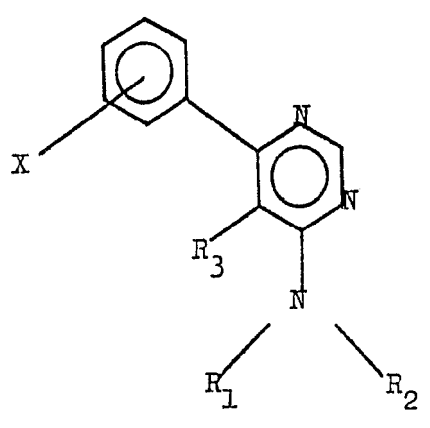
420210

De manera semejante se prepara el hidrocloreto de 4-diethylamino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidina, de punto de fusión de 199.5° a 201°C. y la 4-dietilamino-6-(3-etoxi-4-metoxifenil)-pirimidina de punto de fusión de 218° a 219°C.

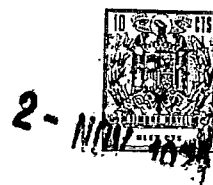
EJEMPLO XII

10 Siguiendo los detalles experimentales del Ejemplo I o III, y comenzando con los reactivos substituidos apropiadamente, se preparan los siguientes compuestos:

15



25



420210

X	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	
	2-OCH ₃	H	CH ₃	H
	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
5	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	2-OCH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅
	2-OCH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H
	2-OCH ₃		-(CH ₂) ₆ -	H
10	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂	H
	3-OCH ₃	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	H
15	3-OCH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H
	4-OCH ₃	H	4-C ₄ H ₉	H
	4-OCH ₃	CH ₃	CF ₃ CH ₂	CH ₃
	4-OCH ₃	CH ₃	CF ₃ CH ₂	H
20	4-OCH ₃	H	CF ₃ CH ₂	H
	4-OCH ₃		-(CH ₂) ₂ N(<u>i</u> -C ₃ H ₇) (CH ₂) ₂ -	H
	4-OCH ₃		-(CH ₂) ₂ N(<u>i</u> -C ₃ H ₇) (CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇
25	2-CH ₃	H	ciclo C ₇ H ₁₃	CH ₃



2 - NOV. 1973

420210

	X	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	-			
	2-CH ₃	H	ciclo C ₇ H ₁₃	H
	2-CH ₃	CH ₃	ciclo C ₃ H ₅	H
	2-CH ₃	H	CF ₃ CH ₂	H
5	2-CH ₃	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅
	2-CH ₃	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂	H
	3-CH ₃	H	CF ₃ CH ₂	n-C ₃ H ₇
	3-CH ₃	H	CF ₃ CH ₂	H
10	3-CH ₃		-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	H
	3-CH ₃		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃
	4-CH ₃	H	CH ₂ =CHCH ₂	H
15	4-CH ₃	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -	H
	4-CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H
	4-CH ₃	H	2-H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅
	4-CH ₃	H	2-H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	H
20	4-CH ₃	H	2-HO ₂ CC ₆ H ₄	CH ₃
	4-CH ₃	H	2-HO ₂ CC ₆ H ₄	H

25

2- NOV 1973



420210

EJEMPLO XIII

Hidrobromuro de 4-dietilamino-6-(p-hidroxifenil)pirimidina

5 Una solución de 18.6 gramos (0.1 mol) de 4-dietil-
amino-6-(p-metoxifenil)pirimidina en 30 mililitros de ácido
bromhídrico al 48 por ciento y 30 mililitros de ácido acéti-
co glacial se calienta a una temperatura de reflujo y se in-
10 troduce lentamente bromuro de hidrógeno gaseoso debajo de
la superficie durante las primeras dos horas de reflujo. El
calentamiento se continúa hasta que la cromatografía de ca-
pa delgada que la reacción se ha completado. La reacción se
enfria y el exceso de ácido acético y ácido bromhídrico se
remueven bajo presión reducida. El producto residual se tri-
tura con acetona, se filtra y recristaliza de etanol/hexano.
15

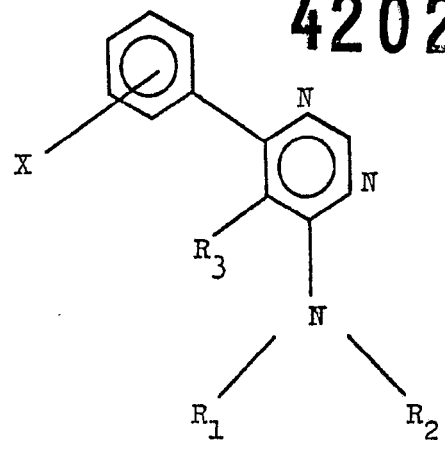
EJEMPLO XIV

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XIII y co-
menzando con la 6-(metoxifenil)pirimidinas del Ejemplo XII
y los reactivos apropiados, se preparan los siguientes aná-
logos:

25

2 - NOV 1973

420210



5

	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
10	2-OH	H	CH ₃	H
	2-OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	2-OH	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅
15	2-OH	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H
	2-OH	-(CH ₂) ₆ -		H
	3-OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	3-OH	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	H
20	3-OH	CH ₃	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H
	4-OH	H	n-C ₄ H ₉	H
	4-OH	CH ₃	CF ₃ CH ₂	CH ₃
	4-OH	CH ₃	CF ₃ CH ₂	H
25	4-OH	H	CF ₃ CH ₂	H

2 - NOV. 1953

420210

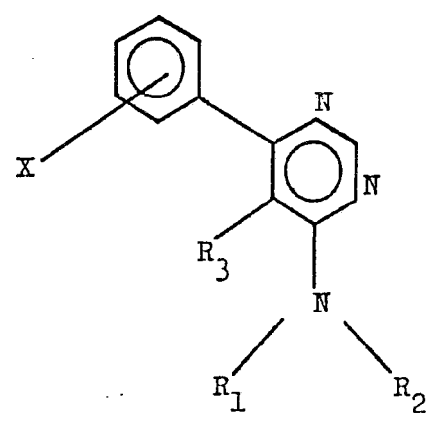
<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
4-OH		$-(CH_2)_2N(i-C_3H_7)$	$(CH_2)_2-$ H
4-OH		$-(CH_2)_2N(i-C_3H_7)$	$(CH_2)_2-$ n-C ₃ H ₇

5

EJEMPLO XV

Se repite el método del Ejemplo III, usando los reactivos de partida requeridos para proporcionar los siguientes congéneres, en rendimientos moderados:

10



15

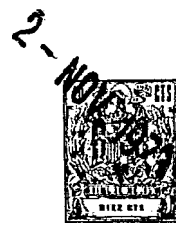
20

<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
2-CO ₂ H	CH	H	H
2-CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
25 2-CO ₂ H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	CH ₃



420210

	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	2-CN	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
	2-CN	C ₂ H ₅	CH ₃	H
	2-CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
5	3-CO ₂ H		-(CH ₂) ₅ -	H
	3-CO ₂ H	H	CH ₃	H
	3-CO ₂ H	HO(CH ₂)-	C ₂ H ₅	H
10	4-CO ₂ H	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃
	4-CO ₂ H	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H
	4-CO ₂ H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	H
	4-CO ₂ H		-(CH ₂) ₆ -	CH ₃
15	4-CO ₂ H		-(CH ₂) ₆ -	H
	4-CO ₂ H	CH ₃	ciclo C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅
	4-CO ₂ H	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	H
	4-CN	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H
20	4-CN		-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇
	4-CN		-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	H
	4-CN		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₃ -	H
25				



420210

EJEMPLO XVI

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(m-nitrofenil)piridina

A una solución de 1.0 gramos (3.8 milimoles) de hidrocloruro de 4-dietilamino-6-fenilpirimidina en 10 mililitros de ácido sulfúrico concentrado se añaden 10 mililitros de ácido nítrico, por gotas y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 6 horas y luego se vacía en hielo y se hace básica con hidróxido de amonio concentrado. El producto se extrae en cloroformo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta formar un aceite. El aceite residual se disuelve en acetato de etilo y se introduce en la solución lentamente cloruro de hidrógeno hasta que se completa la precipitación. La sal del cloruro de hidrógeno se filtra, se seca y se recristaliza, punto de fusión de 238° a 240°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{16}O_2N_4 \cdot HCl$:
C, 54.1; H, 5.6; N, 18.2.
Encontrado: C, 54.1; H, 5.6; N, 18.0.

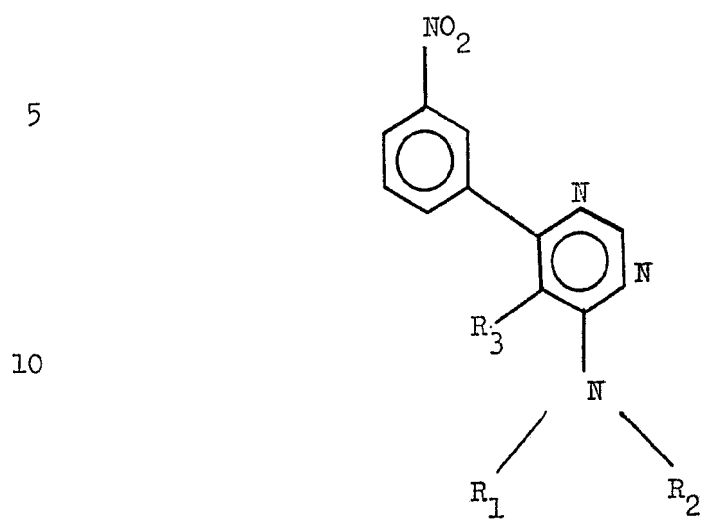
EJEMPLO XVII

Se repite el procedimiento de nitración del Ejemplo XVI usando los reactivos de partida apropiados para proporcionar los siguientes análogos en buenos rendimientos.



420210

dimientos:



15	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	H	C ₂ H ₅	H
	CH ₃	CH ₃	H
	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H
20	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H
	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
		-(CH ₂) ₄ -	H
		-(CH ₂) ₄ -	H
25		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	H



420210

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	$-(\text{CH}_2)_2\text{H}(\text{CH}_3)$	$(\text{CH}_2)_2^-$	H
	C_2H_5	C_2H_5	CH_3
5	<i>i</i> - C_3H_7	<i>i</i> - C_3H_7	CH_3
	CH_3	CH_3	C_2H_5
	CH_3	CH_3	<i>n</i> - C_3H_7
	CF_3CH_2	H	H
	CF_3CH_2	C_2H_5	H
10	H	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	H
	CH_3	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	H
	C_2H_5	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	H
	CH_3	ciclo C_6H_{11}	H
15	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	ciclo C_3H_5	H
	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	H
	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	H
	H	2- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H
20	H	2- $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H
	CH_3	ciclo C_3H_7	CH_3
	CH_3	ciclo C_6H_{11}	C_2H_5
	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	ciclo C_6H_{11}	CH_3
25	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5

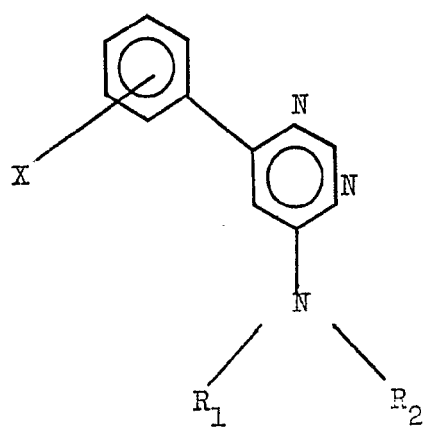
2. NOV 1973

420210

EJEMPLO XVIII

Se repite el procedimiento del Ejemplo II, comenzando con la benzotieno[3,2-d]pirimidina, apropiada a fin de proporcionar los siguientes compuestos, en rendimientos moderados:

5



10

15

	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	-	H	H
	2-NO ₂	CH ₃	H
20	2-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	2-NO ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -
	4-NO ₂	H	H
	4-NO ₂	CH ₃	CH ₃
25	4-NO ₂	C ₂ H ₅	H



420210

X	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
4-NO ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -
4-NO ₂	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -

5

EJEMPLO XIX

Dihidrocloruro de 4-dietilamino-6-(m-aminofenil)pirimidina

Una solución de 24.5 gramos (0.8 moles) de hidroc-
loruro de 4-dietilamino-6-(m-nitrofenil)pirimidina, 62 gra-
mos de cloruro estanoso y 370 mililitros de ácido clorhí-
drico de concentración 2N contenida en un matraz de 3 cue-
llos de capacidad de 2 litros, se calienta y se agita duran-
te 3 horas a temperatura de 60°C., y luego se sigue agitan-
do a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado
se filtra, se lava con ácido clorhídrico de concentración
12 N y se disuelve en agua. La solución acuosa se hace bá-
sica con una solución al 10 por ciento de hidróxido de so-
dio y se extrae con cloroformo. La separación de la capa
orgánica seguida por secado sobre sulfato de sodio y con-
centración hasta sequedad, proporciona el producto crudo
como un aceite. El residuo se redisuelve en cloroformo y
se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta que ya no
se forma un precipitado. El producto se filtra y se seca,
obteniéndose 19.1 gramos de punto de fusión de 245° a 247°C.



420210

Peso Molecular: Calculado para 315.25. Encontrado: 311

Peso Equivalente: Calculado para 157.62. Encontrado: 161.

La base libre, generada tratando una solución acuosa de la sal de hidrocloreuro con una solución al 10 por ciento de hidróxido de sodio, tiene un punto de fusión de 78°C.

Análisis Calculado para $C_{14}H_{18}N_4$:

C, 69.4; H, 7.5; N, 23.1.

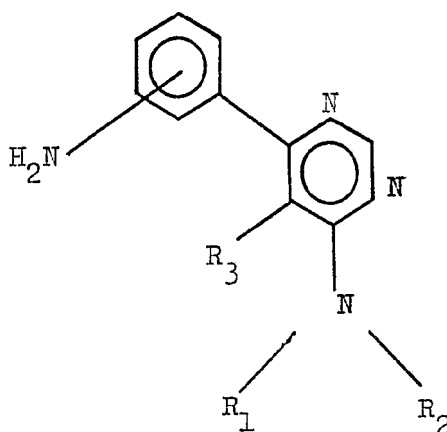
Encontrado: C, 69.0; H, 7.5; N, 23.2.

10

EJEMPLO XX

Se repite el procedimiento del Ejemplo XIX a partir de los compuestos de los Ejemplos XVII y XVIII, para sintetizar los siguientes congéneres:

15



420210



	<u>NH₂--Posición de Substitución</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	2	H	H	H
	2	CH ₃	H	H
	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
5	2	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
	3	N	C ₂ H ₅	H
	3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	3	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇
10	3	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H
	3	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	H
	3	-(CH ₂) ₄ -		H
	3	-(CH ₂) ₆ -		H
	3	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		H
15	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	3	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -		H
	3	CF ₃ CH ₂	H	H
	3	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
20	3	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H
	3	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -	H
	3	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅
	3	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
25	3	HO(CH ₂) ₂ -	HC(CH ₂) ₂ -	H

420210



	<u>NH₂--Posición de Substitución</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	3	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	H
	3	H	2-HO ₂ CC ₆ H ₄	H
5	3	H	2-H ₂ NSO ₂ CC ₆ H ₄	H
	4	H	H	H
	4	CH ₃	CH ₃	H
	4	C ₂ H ₅	H	H
	4	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
10	4	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	H

EJEMPLO XXI

15 Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(m-acetilaminofenil)pirimidina. Método de Cloruro de Acido

20 A una suspensión de 2.3 gramos de carbonato de sodio en 140 mililitros de éter que contiene 5.1 gramo (0.021 moles) de 4-dietilamino-6-(m-aminofenil)pirimidina se añaden lentamente 1.6 gramos de cloruro de acetilo en 20 mililitros del mismo solvente. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas y luego se trata con agua. La capa de éter se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío, el cual se absorbe en acetato de etilo y se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta que ya

25 no se forme un precipitado. El producto se filtra y se re-

420210



cristaliza de acetato de etilo/metanol, en cantidad de 2.1
gramos, de punto de fusión de 236° a 238°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{20}ON_4 \cdot HCl$:

C, 54.5; H, 5.6; N, 17.9

5 Encontrado: C, 54.1; H, 5.6; N, 18.0.

Método de Anhídrido

A 5.6 gramos (0.022 moles) de 4-dietilamino-6-
(m-aminofenil)pirimidina, se añaden lentamente con enfria-
miento 25 mililitros de anhídrido acético. La solución re-
sultante se agita durante la noche a temperatura ambiente
10 y luego se diluye con 500 mililitros de acetato de etilo y
se trata con una cantidad suficiente de cloruro de hidró-
geno gaseoso para completar la precipitación del producto
deseado. El sòlvente y el exceso del anhídrido acético se
15 remueven bajo presión reducida y el residuo se lava de un
matraz con 20 mililitros de 1:1 hexano/acetato de etilo,
en cantidades de 6.6 gramos, de punto de fusión de 235° a
237°C. Demuestra ser idéntico a aquel preparado mediante
el Método de Cloruro de Acido.

20

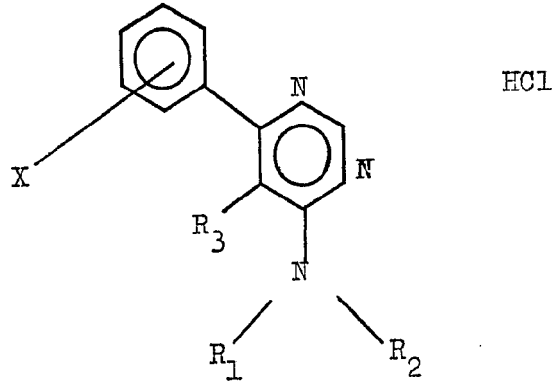
EJEMPLO XXII

Comenzando con la 6-aminofenilpirimidina substi-
tuida apropiadamente y los reactivos requeridos y siguiendo
25 el método de procedimiento apropiado en el Ejemplo XXI, se



420210

preparan los siguientes compuestos:



5

	Método	X	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C.
10	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	128-129
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	-(CH ₂) ₄ -		H	289-291
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	193-195
15	Cloruro de ácido	3-NHCOOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	232-234
	Cloruro de ácido	3-NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	215-218
	Cloruro de ácido	3-NHCOCH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	248-250
	Anhídrido	4-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	272-275 con descomposición.
20	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	215-217
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	174-176
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	136-138
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	198-202
25	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	173-175

3 - JUN - 1973

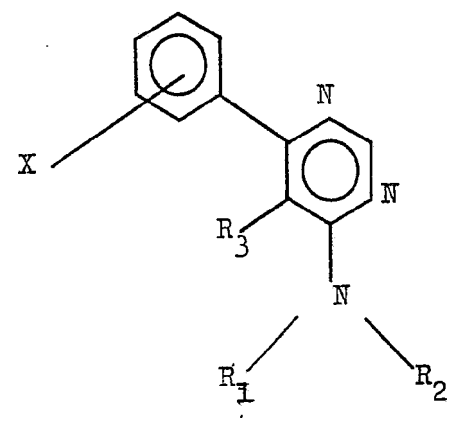


420210

EJEMPLO XXIII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXI, usando los materiales de partida apropiados a fin de proporcionar los siguientes análogos:

5



10

15	Método	X	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	Anhídrido	2-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	Anhídrido	2-NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H
	Anhídrido	2-NHCOCH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	Cloruro de Acido	3-NHCOCH ₂ CH ₃		-(CH ₂) ₅ -	H
20	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	H	2-HO ₂ CC ₆ H ₄	H
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	H	2-H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	H
	Anhídrido	4-NHCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
	Anhídrido	4-NHCOCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
25	Cloruro de Acido	4-NHCOCH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H

2 - NOV 1973

420210

	<u>Método</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	Anhídrido	4-NHCOCH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
	Anhídrido	4-NHCHO	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
5	Anhídrido	3-NHCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

EJEMPLO XXIV

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(m-dimetilaminofenil)pirimidina

10 A una solución de 2.6 gramos (9.3 milimoles) de hidrocloreuro de 4-dietilamino-6-(m-aminofenil)pirimidina en 50 mililitros de agua se añaden 4.72 gramos de carbonato de sodio seguido por la adición lenta de 2.74 gramos de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura

15 de reflujo durante 6 horas y luego se enfria y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío hasta formar un aceite de color pardo claro. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice y la elución con acetato de etilo, proporciona el

20 producto deseado como un aceite de color amarillo pálido que cuando se disuelve en acetato de etilo y se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso, proporciona la sal de hidrocloreuro cruda correspondiente. La precipitación adicional se efectúa mediante recristalización de metanol/acetato de etilo, en cantidad de 0.9 gramos de punto de fusión de 170 a 173° C.

25

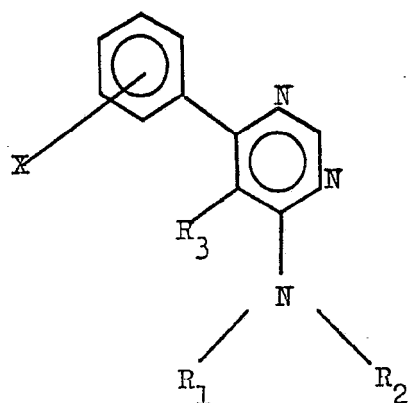
420210

2-NOV-1973

EJEMPLO XXV

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XXIV, y comenzando con la 6-aminofenilpirimidina requerida y los reactivos apropiados, se sintetizan los siguientes compuestos:

5
10
15
20
25



	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	-			
	2-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	2-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
	2-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	2-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
20	3-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
	3-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H
	3-N(CH ₃) ₂	CF ₃ CH ₂	H	H
	3-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₆ -		H
	3-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
25	3-N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇

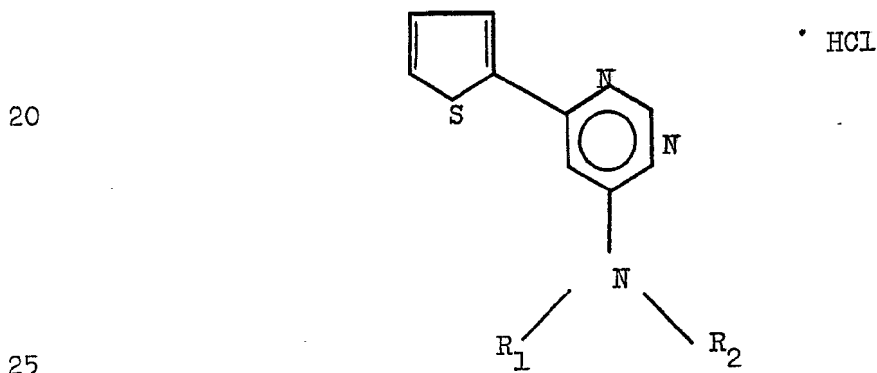


420210

X	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
3-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
3-N(n-C ₃ H ₇) ₂	CF ₃ CH ₂	H	H
3-N(n-C ₃ H ₇) ₂	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	H
5 4-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H
4-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	NO(CH ₂) ₂ ⁻	H
4-N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
4-N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	H
10 4-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ ⁻	H

EJEMPLO XXVI

Comenzando con 2-bromotiofeno y los reactivos requeridos, y siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, se preparan los siguientes congéneres:



2-107



420210

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Punto de Fusión, °C.</u>
	H	H	204-205
	CH ₃	H	238-240
	C ₂ H ₅	H	208-210
5	CF ₃ CH ₂	H	110
	CH ₃	CH ₃	256-257
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	153-155
	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	158-161
	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	147-148
10	CH ₂ -CHCH ₂	CH ₂ -CHCH ₂	151-152
	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -	196-198
	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	175-176
	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	175-177

15 De manera semejante se preparan 4-aminoetil-5-metil-6-(2-tienil)pirimidina, 4-dimetilamino-5-etil-6-(2-tienil)pirimidina, 4-dietilamino-5-etil-6-(3-tienil)-pirimidina, 4-dipropil-5-n-propil-6-(3-tienil)pirimidina y 4-dialilamino-5-etil-6-(3-tienil)pirimidina.

20

EJEMPLO XXVII

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(5-acetilamino-2-tienil)-pirimidina

25 Una mezcla de 28.26 gramos (0.09 moles) de hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(5-nitro-2-tienil)pirimi-



420210

dina y 35 gramos de estaño granulado, se trata, en porciones con 75 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. El enfriamiento es necesario una vez que ha comenzado la reacción. Cuando ha cesado la reacción, la solución caliente
5 cristalina se decanta del estaño no tratado y se enfría en un baño de sal y hielo y el complejo resultante de hidrocloruro de amino y cloruro estánico que se precipita se filtra.
El complejo se añade a 75 mililitros de agua y
80 mililitros de éter de dietilo y se trata con una cantidad
10 suficiente de hidróxido de sodio para proporcionar un pH de 9 a 10. La capa de éter se separa, se trata con 14.8 gramos (0.135 moles) de anhídrido acético y se calienta a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se lava con
una solución al 5 por ciento de hidróxido de sodio, se se-
15 para, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El producto se disuelve en acetato de etilo y se hace burbujear una cantidad suficiente de gas de cloruro de hidrógeno en la solución para precipitar el producto como una sal de hidrocloruro. La recristalización de isopropanol proporciona el producto puro.
20

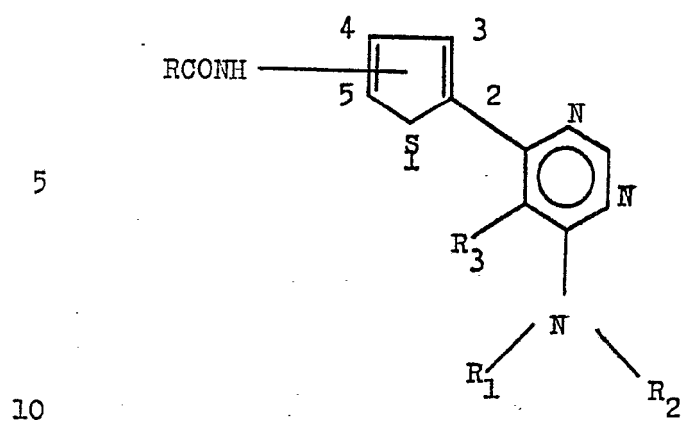
EJEMPLO XXVIII

25 Empleado el procedimiento del Ejemplo XXVII y comenzando con los reactivos apropiados, se sintetizan los

2- NOV 1973

420210

siguientes compuestos:



	Posición del substituyente RCONH	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	3	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₆ -		6
15	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
	3	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
	4	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
	4	H	CH ₃	CH ₃	H
	4	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
20	5	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
	3	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃
	3	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	3	i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
25	5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃

23-10-73

- 74 -

2 - NOV. 

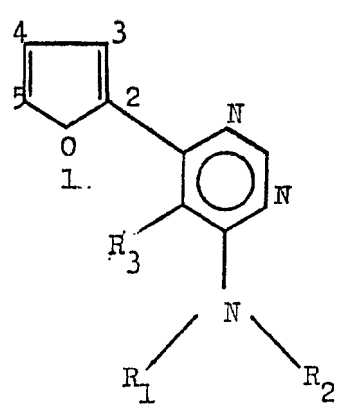
420210

EJEMPLO XXIX

Se repite el procedimiento del Ejemplo III, comenzando con los reactivos apropiados, a fin de proporcionar los congéneres siguientes en buenos rendimientos:

5

10



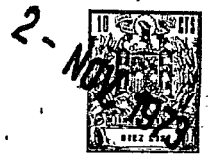
15

	<u>Posición de substitución</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	2	CH ₃	CH ₃	H
	2	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	2	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
	2	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
20	2	H	HO ₂ CC ₆ H ₄ -	H
	2	H	H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄ -	H
	3	CH ₃	C ₂ H ₅	H
	3	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
25	3	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H

23-10-73

- 75 -

420210



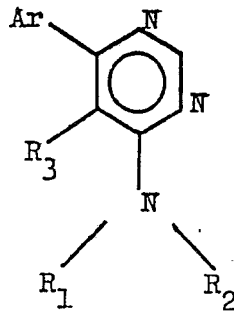
<u>Posición de substitución</u>	<u>B₁</u>	<u>B₂</u>	<u>B₃</u>
3		-(CH ₂) ₅ -	H
3	H	HO ₂ CC ₆ H ₄ -	H
3	CH ₃	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	CH ₃

5

EJEMPLO XXX

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo III, usando los reactivos de partida requeridos, para proporcionar, en buenos rendimientos, los siguientes productos:

10



15

<u>Ar</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
1-naftilo	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H
20 1-naftilo	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
1-naftilo	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
1-naftilo	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
2-naftilo	H	H	H
2-naftilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
25 2-naftilo	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	H	H

2-11
 420210



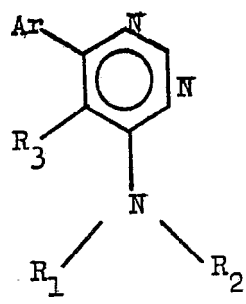
Ar	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
2-naftilo	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
2-naftilo	H	HO ₂ CC ₆ H ₄	H
2-indolilo	CH ₃	H	H
5 2-indolilo	CH ₃	CH ₃	H
2-indolilo	CH ₃	CH ₃	CH ₃
2-indolilo	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
2-indolilo	CH ₂ =CHCH ₂	C ₂ H ₅	H
2-indolilo	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	CH ₃
10 2-indolilo	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
3-indolilo	CH ₃	CH ₃	H
3-indolilo	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		H
3-indolilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
3-indolilo	H	HO ₂ CC ₆ H ₄	H
15 3-indolilo	H	H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅
2-benzofurilo	CH ₃	C ₂ H ₅	H
2-benzofurilo	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
2-benzofurilo	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇
2-benzofurilo	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
20 2-benzofurilo	-(CH ₂) ₆ -		H
3-benzofurilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
3-benzofurilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇
3-benzofurilo	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -		H
25 3-benzofurilo	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	H

420210



EJEMPLO XXXI

Se repite el procedimiento del Ejemplo I, comenzando con el 2- ó 3-halobenzo[b]tiofeno apropiado, y los reactivos requeridos para proporcionar los siguientes compuestos en rendimientos moderadamente buenos:



10

	<u>Ar</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
15	2-benzotienilo	CH ₃	H	H
	2-benzotienilo	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
	2-benzotienilo	CH ₃	ciclo C ₅ H ₉	H
	3-benzotienilo	CH ₃	CH ₃	H
	3-benzotienilo	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
20	3-benzotienilo	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
	3-benzotienilo	C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂	H
	3-benzotienilo	H	HO ₂ CC ₆ H ₄	H
	3-benzotienilo	H	H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	H
	3-benzotienilo	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H

25

420210



EJEMPLO XXXII

Hidrocloruro de 4-dietilamino-6-(5-acetilamino-2-furil)-pi-
rimidina

5 A una mezcla de 2.62 gramos (0.01 mol) de 4-die-
tilamino-6-(5-nitro-2-furil)pirimidina y amalgama de alumi-
nio que se prepara a partir de 4.0 gramos de virutas de a-
luminio en 60 mililitros de éter de dietilo se añaden 4 mi-
lilitros de agua. Se añade por gotas anhídrido acético (2.0
10 gramos; 0.02 moles) durante la reacción siguiente, la cual
se mantiene calentando el recipiente de reacción en un baño
de agua caliente. El éter se filtra y el filtrado se seca
sobre sulfato de sodio. La reacción del solvente bajo pre-
sión reducida proporciona un producto crudo. El residuo se
15 disuelve en acetato de etilo y se trata con cloruro de hi-
drógeno gaseoso hasta que ya no se forma un precipitado.
La sal de hidrocloreuro resultante se purifica adicionalmen-
te mediante varias recristalizaciones de metanol/hexano.

20

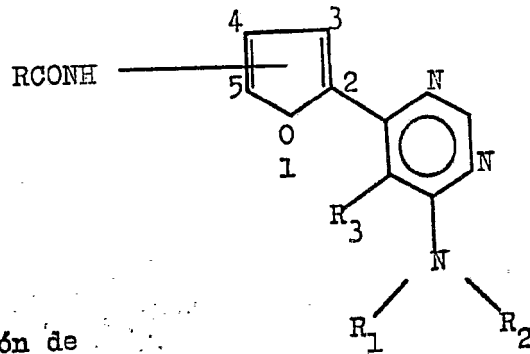
EJEMPLO XXXIII

Se repite el procedimiento de reducción-acila-
ción del Ejemplo XXXII usando los materiales de partida subs-
tituidos apropiadamente, a fin de proporcionar los siguien-
25

420210

2 - NOV 1973

tes análogos:



5

Posición de Substitución

	RCONH-	furilo	R	R ₁	R ₂	R ₃
10	3	2	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	4	2	n-C ₃ H ₇	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
	5	2	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	2	3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H
	4	3	CH ₃	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
15	4	3	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		H
	5	3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H
	5	3	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		H
	5	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
20	5	2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	5	3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

EJEMPLO XXXIV

Se repiten los procedimientos de los Ejemplos XIX y XXI, usando los reactivos de partida requeridos, a

25

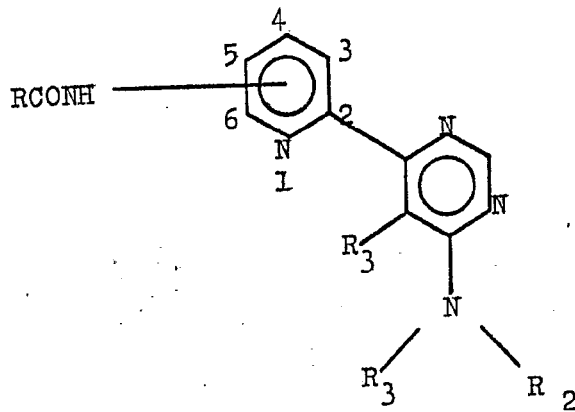
23-10-73

420210

2-NOV. 1973



fin de proporcionar los siguientes compuestos en rendimientos moderados:



Posición de Substitución

	<u>NCCNH</u>	<u>Piridilo</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
15	3	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
	4	2	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	4	2	CH ₃	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
	5	2	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	4	2	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
20	5	3	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	5	3	CH ₃	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
	6	3	CH ₃	CH ₃	ciclo C ₆ H ₁₁	H
	2	4	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H
	2	4	CH ₃	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
25	3	4	CH ₃	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		H

2 - NOV 1973

420210

Posición de Substitución

<u>HCCNH</u>	<u>Piridilo</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
3	4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
4	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
4	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
5	2	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
5	2	CH ₃	H	CF ₃ CH ₂	n-C ₃ H ₇

EJEMPLO XXXV

10

La 4-dietilamino-6-(2-furil)pirimidina cruda (3.2 gramos; 0.015 moles), obtenida repitiendo los procedimientos del Ejemplo III, se disolvió en 25 mililitros de acetato de etilo seco y se trató con 1.44 gramos (0.016 moles) de ácido oxálico. La solución resultante se calentó brevemente en un baño de vapor y luego se enfrió en un baño de sal y hielo. El oxalato resultante se filtró, se secó y se recristalizó de metanol/hexano. El oxalato purificado se disuelve en una cantidad mínima de agua y el pH se ajusta hasta un valor de 9 usando una solución al 5 por ciento de hidróxido de sodio. Se añade acetato de etilo y la base libre se extrae rápidamente. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se trata con una cantidad suficiente de cloruro de hidrógeno gaseoso para precipitar completamente la sal del hidrocloruro, la cual se filtra, se lava con acetona y

15

20

25



420210

se seca, de punto de fusión de 179° a 180 C.

EJEMPLO XXXVII

Hidrocloruro de 1-3-(6-dietilamino-4-pirimidinil)fenil-73-
fenil-ure

5

A 2.6 gramos (0.011 moles) de 4-dietilamino-6-(m-aminofenil)pirimidina en 40 mililitros de éter se añaden por gotas 1.3 gramos de isocianato de fenilo disueltos en 40 mililitros del mismo solvente, y la mezcla resultante se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona el producto crudo, en cantidad de 3.4 gramos, que se recristaliza de acetato de etilo/metanol, 2.3 gramos de punto de fusión de 183° a 184°C.

10

15

Análisis calculado para $C_{21}H_{23}OH_5$:
C, 69.8; H, 6.4; N, 19.4
Encontrado C, 69.8; H, 6.5; N, 19.6

EJEMPLO XXXIX

20

Pastillas

Se prepara una base pastillas mezclando los siguientes ingredientes de la proporción en peso indicada:

25

Sucrosa, Farmacopea de los Estados Unidos 80.3



2-NOV-1973

420210

Almidón de tapioca	13.2
Estearato de magnesio	6.5

En esta base de pastillas se mezcla una cantidad suficiente de hidrocloreuro de 4-dietilamino-6-(m-acetilamino-fenil)pirimidina para proporcionar pastillas que contienen 20, 100 y 250 miligramos de ingrediente activo por pastilla. Cada una de las composiciones que comprimen pastillas las cuales pesan cada una de ellas 360 miligramos, mediante métodos convencionales.

10

EJEMPLO XL

Cápsulas

15

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

Carbonato de calcio, Farmacopea de los Estados Unidos	17.6
Fosfato de dicalcio	18.8
Trisilicato de Magnesio, Farmacopea de los Estados Unidos	5.2
Lactosa, Farmacopea de los Estados Unidos	5.2
Almidón de papa	5.2
Estearato de magnesio A	0.8
Estearato de magnesio B	0.35

20
25

2-NOV-73

420210

A esta mezcla se añade una cantidad suficiente de hidrocloreuro de 4-dietilamino-6-(m-dimetilaminofenil)pirimidina para proporcionar cápsulas que contienen 20, 100 y 250 miligramos del ingrediente activo, por cápsula. Las composiciones se llenan en cápsulas de gelatina dura convencionales en una cantidad de 350 miligramos por cápsula.

EJEMPLO XLI

10 Preparación Inyectable

Mil gramos de hidrocloreuro de 4-dietilamino-6-fenil-pirimidina se mezclan íntimamente y se muelen con 2500 gramos de ascorbato de sodio. La mezcla seca molida se coloca en ampollitas y se esteriliza con óxido de etileno después de lo cual las ampollitas se tapan asimismo de manera estéril. Para administración intravenosa se añade una cantidad suficiente de agua a los materiales en las ampollitas para formar una solución que contiene 10 miligramos del ingrediente activo por mililitro de la solución.

20

EJEMPLO XLII

Suspensión

25 Se preparó una suspensión de 4-dietilamino-6-(m-propionilaminofenil)pirimidina, con la siguiente composición:

420210

2 - NOV 1973



	Ingrediente efectivo	25.00 gramos
	Sorbitol acuoso al 70%	741.29 gramos
	Glicerina, Farmacopea de los Estados Unidos	185.35 gramos
5	Goma de acacia (solución al 10%)	100.00 mili- litros.
	Polivinilpirrolidona	0.50 gramos
	Agua destilada	Suficiente para completar un li- tro.

10 A esta suspensión se añaden varios edulcorantes y aromatizantes para mejorar el sabor de la suspensión. La suspensión contiene aproximadamente 25 miligramos del agente efectivo por mililitro.

15

EJEMPLO XLIII

Eclusión

Se prepara una solución de hidrocloreuro de 4-dietil-amino-6-(p-metoxifenil)pirimidina con la siguiente composición:

20	Ingrediente efectivo	30.22 gramos
	Hexahidrato de cloruro de magnesio	12.36 gramos
	Monoetanolamina	8.85 mililitros
	Propilenglicol	376.00 gramos
	Agua, destilada	94.00 mililitros

25

La solución resultante tiene una concentración de

2 - NOV. 1973



420210

ingrediente efectivo de 50 miligramos por mililitro y es apropiada para administración parenteral y especialmente para administración intramuscular.

5

EJEMPLO XLV

Inhibición In Vitro de Aglomeración de Plaquetas

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la aglomeración de plaquetas in vitro, se mide de acuerdo con el método de Bora y otros, J. Physiol., 168,178 (1963) y consiste del siguiente procedimiento:

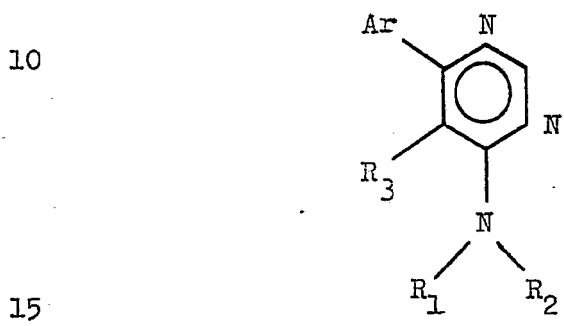
Unos conejos macho anestesiados se sangran de una arteria carótida en tubos centrífugos de plástico que contienen 0.1 volumen de citrato de sodio al 3 por ciento. El plasma rico en plaquetas se separa mediante centrifugación a 100 G durante 10 minutos a temperatura de 20° C. El plasma de 3 animales se junta; se colocan muestras de 5 miligramos en probetas curvadas de plástico cristalino y se agitan a 1000 revoluciones por minuto, seguido por adición de los compuestos de la presente invención a niveles de 6×10^{-4} , 10^{-5} y 10^{-6} moles por litro. Después de 10 minutos de incubación con el plasma rico en plaquetas a temperatura ambiente, se añade colágeno, una proteína conocida para ocasionar la aglomeración de las plaquetas (0.27 mililitros de colágeno por 4 mililitros de plasma) y se siguen los cambios en la densidad ópti-

2 - NOV. 1973

420210

ca con un calorímetro Spectronic 20, fijado en un Aparato de Registro de la Houston Instrument TY. La aglomeración de plaquetas se indica mediante una disminución en la densidad óptica. La potencia relativa de los compuestos de la presente invención se clasifica de esta manera en su capacidad para inhibir (el porcentaje) de la aglomeración de plaquetas inducido por el colágeno.

Se evaluaron los siguientes compuestos:



20

Ar	R ₁	R ₂	R ₃	% de Inhibición		
				Concentración Moles/litro		
				6 x 10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁵	6 x 10 ⁻⁶
C ₆ H ₅	H	H	H	75	65	--
C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	99	66	--
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	99	91	99
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	H	H	--	88	29
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	H	--	42	30
C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	H	H	--	82	17
C ₆ H ₅	CF ₃ CH ₂	H	H	--	83	32

25



420210

420210

% de Inhibición

Concentración mol./litro

Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Concentración mol./litro		
				6 x 10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁵	6 x 10 ⁻⁶
C ₆ H ₅	3-picolilo	H	H	98	31	12
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	H	H	99	30	--
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	99	55	--
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	99	99	28
C ₆ H ₅	3-picolilo	CH ₃	H	99	17	--
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	--	47	39
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	99	--	99
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H	99	97	35
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	99	86	79
C ₆ H ₅	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H	65	39	34
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	83	49	41
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	--	56	35
C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	H	35	24	10
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	H	84	27	--
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		H	98	70	6

420210

Ar	R ₁	R ₂	R ₃
C ₆ H ₅	3-picolilo	H	H
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	H	H
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂	CH ₃	H
C ₆ H ₅	3-picolilo	CH ₃	H
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	H
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H
C ₆ H ₅	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H
C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	H
C ₆ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	H
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		H



2-301
1973

420210

% de Inhibición

Concentración mol./litro

<u>R₃</u>	<u>6 x 10⁻⁴</u>	<u>6 x 10⁻⁵</u>	<u>6 x 10⁻⁶</u>
H	98	31	12
H	99	30	--
H	99	55	--
H	99	99	28
H	99	17	--
H	--	47	39
H	99	--	99
H	99	97	35
H	99	86	79
H	65	39	34
H	83	49	41
H	--	56	35
H	35	24	10
H	84	27	--
H	98	70	6



2-10-73

420210

420210

% de Inhibición

=====
Concentración mol./litro

	Concentración mol./litro						
	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	6 x 10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁵	6 x 10 ⁻⁶
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	--	--	80
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	--	--	11
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	--	--	50
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	--	48
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	--	--	5
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	--	--	40
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -			H	94	61	60
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₆ -			H	99	83	29
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂			H	94	75	37
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	(CH ₂) ₂ -		H	99	99	59
3-OF ₃ C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		H	99	50	--
4-ClC ₆ H ₄	CF ₃ CH ₂	H		H	86	18	--

420210

Ar	R ₁	R ₂	R ₃
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		H
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₆ -		H
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		H
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	(CH ₂) ₂ -	H
3-CF ₃ C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
4-ClC ₆ H ₄	CF ₃ CH ₂	H	



420210

% de Inhibición

Concentración mol./litro

<u>R₃</u>	<u>6 x 10⁻⁴</u>	<u>6 x 10⁻⁵</u>	<u>6 x 10⁻⁶</u>
CH ₃	--	--	80
CH ₃	--	--	11
C ₂ H ₅	--	--	50
C ₂ H ₅	--	--	48
C ₂ H ₅	--	--	5
n-C ₃ H ₇	--	--	40
H	94	61	60
H	99	83	29
H	94	75	37
H	99	99	59
H	99	50	--
H	86	18	--

420210

<u>Ar</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	H
4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
4ClC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
4ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄		H
4-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	(CH ₂) ₂	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	C ₂ H ₅	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	i-C ₄ H ₉	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HO(CH ₂) ₂ -	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	H



420210

‰ de Inhibición

Concentración mol. / litro

<u>R₃</u>	<u>Concentración mol. / litro</u>		
	<u>6 x 10⁻⁴</u>	<u>6 x 10⁻⁵</u>	<u>6 x 10⁻⁶</u>
H	99	58	7
H	--	73	32
H	--	57	18
H	84	70	--
H	99	21	--
H	99	65	2
H	72	24	3
H	76	13	--
H	92	64	24
H	76	54	24
H	89	88	48
H	--	86	42
H	90	71	55
H	91	77	64
H	90	--	55



420210

% de Inhibición

420210

Concentración mol. / litro

AR	R ₁	R ₂	R ₁	Concentración mol. / litro	
				6 x 10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁶
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	H	92	39
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-CH ₂) ₂ N(CH ₃)	C ₂ H ₅	H	85	14
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	42
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	--	55
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	--	63
2-furilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	30	--
3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	99	25
3-NO ₂ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	C ₂ H ₅	H	94	--
3-NH ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	67	41
3-NH ₂ C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	95	32
3-NH ₂ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	H	11	--
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	H	93	--
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	--	14
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	88	22
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	15	--

420210

Ar

4-CH₃OC₆H₄
 4-CH₃OC₆H₄
 4-CH₃OC₆H₄
 C₆H₅
 C₆H₅
 2-furilo
 3-NO₂C₆H₄
 3-NO₂C₆H₄
 3-NH₂C₆H₄
 3-NH₂C₆H₄
 3-NH₂C₆H₄
 3-CH₃CONHC₆H₄
 3-CH₃CONHC₆H₄
 3-CH₃CONHC₆H₄
 3-CH₃CONHC₆H₄

R₁

-(CH₂)₄⁻
 -(CH₂)₂N(CH₃)
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 -(CH₂)₄⁻
 C₂H₅
 n-C₃H₇
 -(CH₂)₄⁻
 CH₃
 C₂H₅
 n-C₃H₇
 n-C₄H₉

R₂

(CH₂)₂⁻
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 C₂H₅
 n-C₃H₇
 n-C₃H₇
 CH₃
 C₂H₅
 n-C₃H₇
 n-C₄H₉

R₁

H
 H
 C₂H₅
 n-C₃H₇
 i-C₃H₇
 C₂H₅
 H
 H
 H
 H
 H
 H
 H
 H
 H
 H



420210

% de Inhibición

Concentración mol. / litro

<u>R₁</u>	<u>6 x 10⁻⁴</u>	<u>6 x 10⁻⁵</u>	<u>6 x 10⁻⁶</u>
H	92	92	39
H	85	55	14
C ₂ H ₅	--	--	42
n-C ₃ H ₇	xx	--	55
i-C ₃ H ₇	--	--	63
C ₂ H ₅	--	30	--
H	99	93	25
H	94	25	--
H	--	67	41
H	95	97	32
H	11	--	--
H	93	13	--
H	--	16	14
H	88	29	22
H	15	--	--



2-NOV-63

420210

420210

% de Inhibición

Ar	R ₁	R ₂	Concentración mol. / litro	
			6 x 10 ⁻⁵	6 x 10 ⁻⁶
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄				
2-tienilo	CH ₃	CH ₃	94	30
2-tienilo	C ₂ H ₅	H	94	82
2-tienilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	99	75
2-tienilo	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	94	---
2-tienilo	CF ₃ CH ₂	H	60	60
2-tienilo	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	---	81
2-tienilo	H	H	---	50
2-tienilo	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	91	9
3-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	74	65
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	89	95

420210

<u>Ar</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₁</u>
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -		H
2-tienilo	CH ₃	CH ₃	H
2-tienilo	C ₂ H ₅	H	H
2-tienilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
2-tienilo	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H
2-tienilo	CF ₃ CH ₂	H	H
2-tienilo	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	H
2-tienilo	H	H	H
2-tienilo	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	H
3-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H



420210

% de Inhibición

Concentración mol. / litro

<u>R₁</u>	<u>6 x 10⁻⁴</u>	<u>6 x 10⁻⁵</u>	<u>6 x 10⁻⁶</u>
H	, 94	30	--
H	, 94	82	59
H	, 99	75	35
H	, 94	--	75
H	, 60	60	66
H	--	81	14
H	--	50	40
H	91	9	--
H	74	65	58
H	89	95	85



420210

EJEMPLO XLVI

Inhibición *In Vivo* de Aglomeración de Plaquetas

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la aglomeración de plaquetas en una prueba in vivo modificada, se mide mediante el siguiente procedimiento:

5 Unos perros de raza indefinida adultos, a los cuales se había hecho ayunar, no anestesiados, de cualquier sexo, se dosifican oralmente (P.O.) o intravenosamente (I.V.) con el compuesto de prueba específico. Se toman muestras sanguíneas a intervalos de horas y se colocan en tubos centrífugos de plástico, que contienen 0.1 volumen de citrato de sodio al 3 por ciento. El plasma rico en plaquetas se separa mediante centrifugación a 100 C durante 10 minutos, a temperatura de 20° C., y se trata con una suspensión de colágeno en salina. El efecto de dos niveles diferentes de la concentración de colágeno se examina; el primero es una dilución de 1:20, es decir, un mililitro de la suspensión de colágeno por 20 mililitros del plasma rico en plaquetas (dosis elevada), y el segundo una dilución de 1:40-50 (dosis baja). Los cambios en la densidad óptica luego son seguidos con un calorímetro Spectronic 20 fijado a un aparato de Registro de la Houston Instrument TY. La aglomeración de plaquetas se indica mediante una disminución en la densidad óptica. El grado de inhibición de la aglomeración inducida por colágeno se da a conocer como completa (de 95 a 100 por ciento), parcial (de 15 a

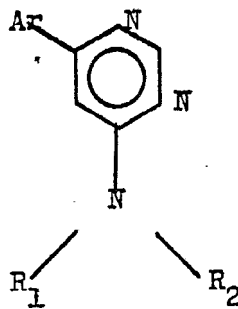


420210

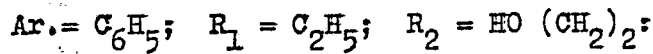
95 por ciento) y ninguna (de 0 a 15) por ciento). Se llevaron a cabo las medidas en muestras cada hora, permitiendo efectuar la determinación de una duración del efecto inicial.

5 Empleando el procedimiento anteriormente descrito se probaron los siguientes compuestos:

10



15

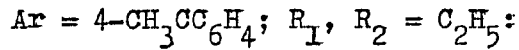


Inhibición al Colágeno

<u>Dosis. mg./kg.</u>	<u>Vía</u>	<u>Dosis</u>		<u>Duración</u>
		<u>Elevada</u>	<u>Baja</u>	
10	I.V.	Completa	Completa	3 horas
25	P.O.	Completa	Completa	2 horas
Ar = C ₆ H ₅ ; R ₁ = H; R ₂ = CH ₂ CF ₃ :				
25	P.O.	Parcial	---	0
35	P.O.	Completa	Completa	4 horas
10	I.V.	Completa	---	3 horas
Ar = C ₆ H ₅ ; R ₁ , R ₂ = C ₂ H ₅ :				
25	P.O.	Completa	Completa	5 horas



420210



10	I.V.	Ninguna	Ninguna	---
40	P.O.	---	Completa	4 horas
40	P.O.	Parcial	---	1 hora

5

EJEMPLO XLVII

Actividad Broncodilatadora

Unos conejillos de India, hembra, conscientes (no anestesiados) que se han hecho ayunar durante 12 horas, reciben dosificaciones oral y parenteral del compuesto que va a probarse para determinar su eficacia. Los animales de control o testigos reciben dosis de la solución salina que no contiene el compuesto que se está probando. Subsecuentemente a esta administración, cada animal se provoca con un aerosol de histamina.

El procedimiento de provocación consiste de rociar una solución acuosa al 0.4 por ciento de histamina a una presión de .351 Kilogramos por centímetro cuadrado en un envase de plástico de 20.32 centímetros x 20.32 centímetros x 30.46 centímetros, durante un minuto. Inmediatamente después de que el envase se somete a la rociadura de histamina, el animal se coloca dentro del tubo. Al final de un minuto de exposición, se evalúa el estado respiratorio que es una reflexión de la broncorrestricción. Los niveles de evaluación se designan y se clasifican como respiración normal (0),

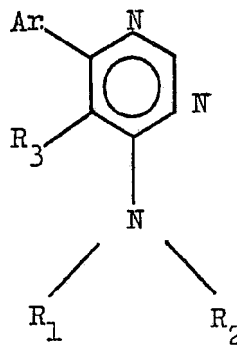
2 - NOV 1973

420210

respiración ligeramente intensificada (1), respiración
dificultosa (2), respiración seriamente dificultosa y exta-
sis e inconsciencia (4). Cada grupo de animales contiene
ocho o diez de ellos que usa un grupo de control o testigo
5 que contiene el mismo número aproximado. Las clasificacio-
nes para el grupo de control y el grupo que se ha tratado
con el compuesto que se está probando, se comparan y luego
la diferencia se expresa como porcentaje de protección .

La dosis, que se proporciona oralmente, es de 60
10 miligramos por kilogramo y los animales se provocan con
histamina 60 minutos después. El compuesto normal usado es
teofilina, que proporciona 25 por ciento de protección,
cuando se administra oralmente una dosis de 60 miligramos
por kilogramo y el animal se provoca una hora después. Cuan-
15 do se administran los compuestos mencionados a continuación
de acuerdo con este procedimiento y los animales de provo-
can consecuentemente, se observa el siguiente porcentaje
de protección:

20

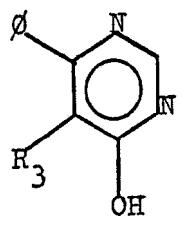


25

2-NOV-1973

420210

Ar	R ₁	R ₂	R ₃	% de protección
3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	20
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	40
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	30
5 3-C ₂ H ₅ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	30
3-(CH ₃) ₂ CHCCNHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	22
4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	56
3-CH ₃ SO ₂ NHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	19
2-furilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	15
10 2-naftilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	47
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	43
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	17
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	35
3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	29
15 3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	10
y				
			H	12
			CH ₃	22
20			C ₂ H ₅	62
			n-C ₃ H ₇	25
			i-C ₃ H ₇	16
25				





420210

EJEMPLO XLVIII

Inhibición In Vitro de Aglomeración de Plaquetas en el
Plasma Humano

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo XLV con
la excepción de que se emplea plasma rico en plaquetas de
nueve seres humanos voluntarios, en vez de plasma de cone-
jo El hidrocioruro de 4-(dietilamino)-6-fenilpirimidina
proporciona la siguiente inhibición (en porcentaje) de la
10 aglomeración de plaquetas inducida por colágeno a las con-
centraciones indicadas:

<u>Porcentaje medio de Inhibi- ción</u>	<u>Concentración, Moles por litro</u>
15	6×10^{-7}
15 52	6×10^{-6}
59	6×10^{-5}
73	6×10^{-4}

20 La presente solicitud que corresponde a la presen-
tada en Estados Unidos de América, con fecha 5 de Octubre
de 1.970, bajo el Número 78.216, se acoge a los beneficios
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

2. NOV. 1973

420210

- REIVINDICACIONES -

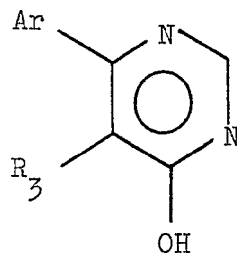
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1a.- Un procedimiento para preparar 4-hidroxi-6-arilpirimidinas de la fórmula:

15



20

en la cual: R_3 es hidrógeno o un alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; y Ar es fenilo siempre que cuando Ar sea fenilo, R_3 sea etilo; fenilo sustituido en el cual dicho sustituyente es metilo, metoxi, 3,4-dimetoxi, hidroxilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, carboxi, ciano, nitro, dialquilamino, conteniendo,

25

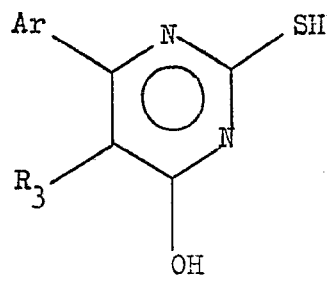
29-10-73



420210

dicho alquilo, de 1 a 3 átomos de carbono, amino o acilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; piridilo; tienilo; furilo; piridilo, tienilo o furilo mono substituidos en los cuales dicho substituyente es acilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; naftilo; 3-indolilo; 2- y 3-benzotienilo; y 2- y 3-benzofurilo; caracterizado por hacer reaccionar el correspondiente derivado tiol de la fórmula

10



15

en la cual Ar y R₃ son como se han definido antes, con níquel Raney.

20

2^a.- Un procedimiento para preparar 4-hidroxixi-6-arilpirimidinas.

Tal y como se ha definido en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Bg



2 - NOV.

420210

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

Madrid, **2 - NOV. 1973**

P.A.

Alfonso de Eizaguru
[Handwritten signature]
Por medio de