

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	8.11.1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
631,300	12.11.1975	estadounidense

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

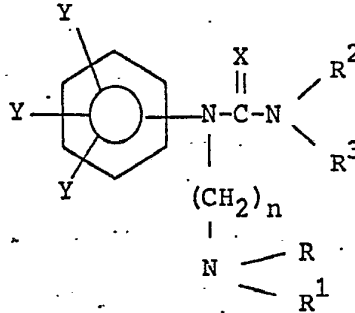
54 TITULO DE LA INVENCION

UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDIL UREAS.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Rahway, New Jersey 07065, P.O. Box 2000 Estados Unidos.
72 INVENTOR (ES)
William A. Bolhofer; Edward J. Cragoe, Jr. y Jacob M. Hoffman, Jr.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula



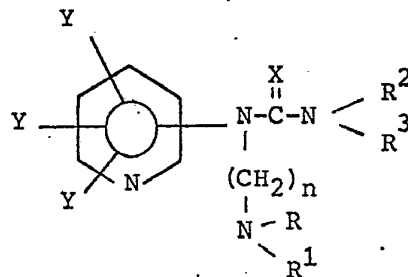
inhiben la secreción gástrica en los mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El exceso de secreción de ácidos gástricos puede producir indigestiones y dolores de estómago y, si es prolongado, puede dar lugar a la formación de úlceras. El tratamiento del exceso de secreción de ácidos gástricos ha consistido hasta ahora principalmente en una dieta blanda, abstinencia de ciertos alimentos y uso de antiácidos para neutralizar el ácido gástrico después de que ha sido secretado en el estómago. Un método mejorado de tratamiento consistiría en inhibir la secreción de ácidos gástricos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula:



donde n es un número entero de 2 a 6 y hasta 4 átomos de hidrógeno de la cadena alquilénica.  $(CH_2)_n$  pueden estar sustituidos por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

1

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; aralquilo; cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo; alcoxialquilo donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; alquil(inferior)carboniloxialquilo; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; halo-

5

alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;  $-(CH_2)_m-N \begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$  donde

10

m es 0, 2 o 3 y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilo sustituido donde el sustituyente es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo) o haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, donde el halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo;

15

o dos de los sustituyentes R enlazados al mismo átomo de nitrógeno están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros (con pérdida de 2 átomos de hidrógeno en total) que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre o N-R<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo;

20

los sustituyentes Y pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, hidroxí, halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo);

25

$-(CH_2)_m-N \begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$ , donde m es 0, 1, 2 o 3 y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales

30

o diferentes y representan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo; haloalquilo y polihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, aralcoxi, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alquil-

1

sulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, nitro, alcoxi-  
(inferior)carbonilo donde el grupo alcoxi contiene de 1 a  
5 átomos de carbono; carbamóilo, morfolino o piperidino;

5

o dos sustituyentes Y sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de piridina están unidos para formar un anillo bencénico que junto con el nucleo piridilo forma un sistema cíclico de quinoleína;

y X es oxígeno o azufre;

10

y los derivados de amonio cuaternario o N-óxidos de los mismos,

y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

El grupo aralquilo puede ser, por ejemplo, bencilo o fenetilo y el grupo cicloalquilo puede ser, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

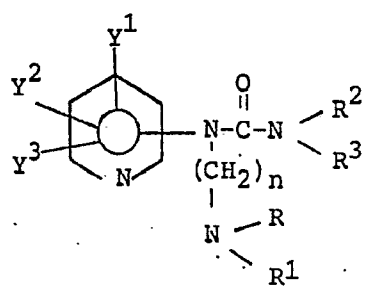
20

Son ejemplos de algunos de los anillos de 5 o 6 miembros formados por unión de dos grupos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno, por ejemplo, los grupos pirrolidino, piperidino, alquilpiperidino, donde el grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, tiomorfolino, piperazino, 4-alquilpiperazino donde el grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o 4-bencilpiperazino.

25

Los compuestos preferidos de esta invención son los representados por la fórmula general:

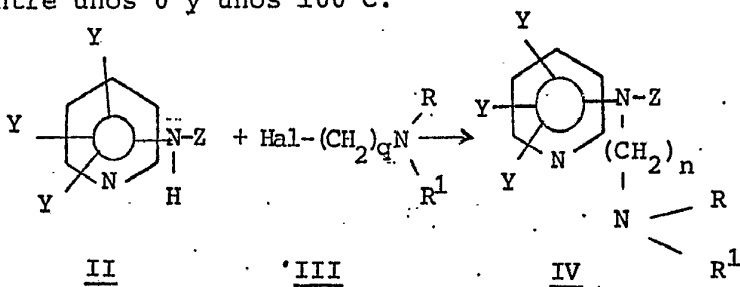
30



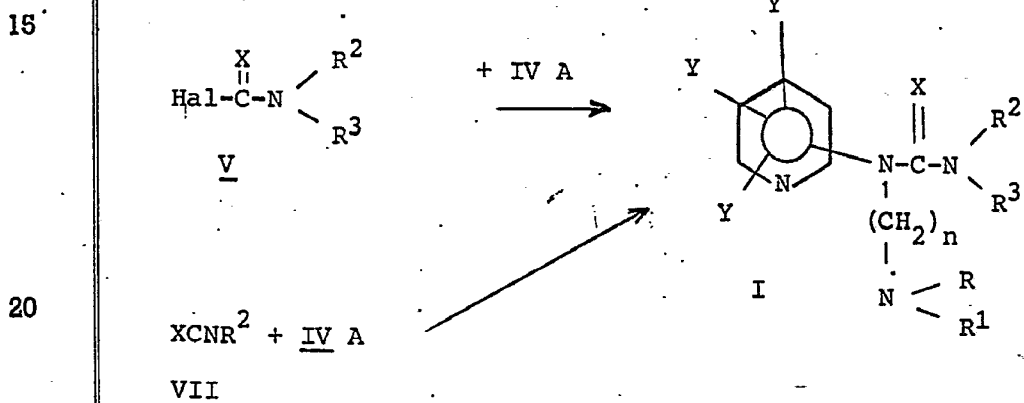
1 donde  $n$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado dado anterior  
mente,  $Y^1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono  
o haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $Y^2$  es hidrógeno,  
5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno e  $Y^3$  es hidró-  
geno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1  
a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos  
de carbono, dialquil(inferior)amino donde cada grupo alqui-  
lo puede contener de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno. Se  
10 ha encontrado que los compuestos de esta invención inhiben  
la secreción gástrica en los mamíferos, v.g. perros, a una  
dosis de alrededor de 5 a 200 mg/kg.

Salvo indicación en contrario, todas las temperaturas  
indicadas en esta memoria se expresan en grados Celsius.

15 Los compuestos de esta invención pueden prepararse  
por reacción de una 2-aminopiridina, II (donde el grupo  
amino está sustituido con un grupo activante lábil Z) con  
un haluro de  $R$ ,  $R^1$ -aminoalquilo III, donde  $q$  es 2 o 3 y don-  
de el haluro es preferiblemente cloro, para formar la corres-  
20 pondiente N-(grupo Z)-N-( $R, R^1$ -aminoalquil)-N-(2-piridil sus-  
tituido)amina IV, donde  $n$  es 2 o 3, en presencia de una ba-  
se fuerte como hidruro sódico, butil-litio o diisopropilami-  
da de litio, en un disolvente apropiado como dimetilformami-  
da, tolueno o dioxano, a unas temperaturas de reacción com-  
prendidas aproximadamente entre  $-70$  y  $160^\circ$ , preferiblemente  
25 entre unos  $0$  y unos  $100^\circ\text{C}$ .



1 La separación del grupo activante lábil Z del com-  
puesto de fórmula IV por hidrólisis en condiciones de reac-  
ción ácidas (ácido mineral acuoso) o básicas (hidróxido alcali-  
5 no) da lugar a la formación del compuesto IVA, similar al  
compuesto IV a excepción de que Z ha sido sustituido por hi-  
drógeno. El compuesto de fórmula IVA se hace reaccionar des-  
pués con un haluro de R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-carbamoilo o un haluro de R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-  
tiocarbamoilo (V) en presencia de una base orgánica o inorgá-  
nica como trietilamina o carbonato sódico y un disolvente  
10 inerte como benceno, a temperaturas de reacción comprendidas  
aproximadamente entre 20 y 120°C, preferiblemente alrededor  
de 75 a 100°C, para formar una N,N-(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>)-N'-(R,R<sup>1</sup>-amino-  
alquil)-N'-(2-piridil sustituido)urea o la correspondiente  
tiourea, I.

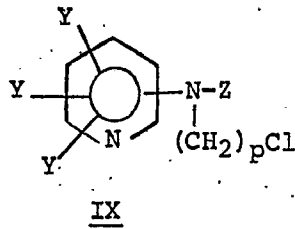


25 Alternativamente, el compuesto de fórmula IVA se hace  
reaccionar con un isocianato o un isotiocianato XCNR<sup>2</sup> de  
fórmula VII, en un disolvente inerte como benceno, a tempe-  
raturas de unos 20 a unos 120°, preferiblemente alrededor  
de 20 a 80°, para formar un compuesto de fórmula I donde R<sup>3</sup>  
es H.

30 Se prepara un compuesto de fórmula IVA donde n es 4-6  
por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto

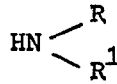
1 de fórmula  $\text{Br}(\text{CH}_2)_p\text{Cl}$ , donde p es 4-6, en condiciones idénticas a las descritas anteriormente para la reacción de II con III para formar un compuesto de fórmula

5



10

y haciendo reaccionar este último compuesto con una amina de fórmula



15

en un disolvente polar como etanol, a unas temperaturas de reacción de unos 50 a unos 150°, preferiblemente alrededor de 90 a 120°, ventajosamente en presencia de un catalizador como cloruro cuproso, para formar un compuesto de fórmula IV donde n es 4-6, que se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula IVA donde n es 4-6 como se ha descrito anteriormente.

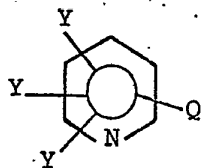
20

El grupo lábil activante Z puede ser cualquier grupo fácilmente ligado al grupo amino de un compuesto de fórmula VI y que pueda ser separado selectivamente del mismo cuando resulte apropiado para las reacciones sucesivas. Son ejemplos de estos grupos los grupos acilo, v.g. acetilo, trifluoroacetilo o formilo o los grupos carbamoilo, v.g. N,N-dimetilcarbamoilo.

25

Alternativamente, se prepara un compuesto de fórmula IVA donde n es 2-6 por reacción de un compuesto de fórmula

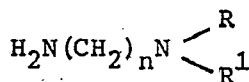
30



1

5

con una diamina de fórmula



10

donde Q es un grupo fácilmente desplazable por la diamina anterior, v.g. Q es halógeno, nitro, metilsulfonilo o trimetilsililo, en un disolvente como tolueno, xileno, piridina o un exceso de la propia diamina, a unas temperaturas de reacción de 50 a unos 175°, preferiblemente alrededor de 100 a 150°.

15

20

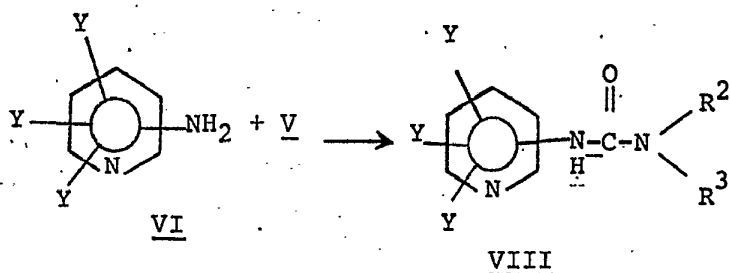
25

30

Otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I donde n es 2 o 3 y donde X es oxígeno consiste en hacer reaccionar una 2-aminopiridina, VI, con un compuesto de fórmula V donde X es oxígeno, en presencia de una base fuerte (es decir, hidruro sódico o hidruro de litio), en un disolvente inerte como tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, a temperaturas de reacción de unos 40 a unos 120°, preferiblemente alrededor de 50 a 100°, para formar un compuesto de fórmula VIII y hacer reaccionar este último con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I, en condiciones similares a las descritas para el procedimiento donde se prepara el compuesto de fórmula IV por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

1

5



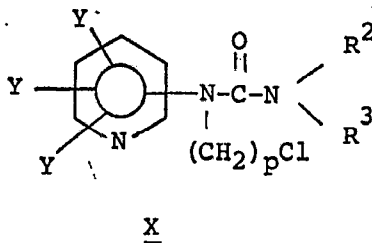
10

15

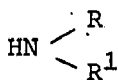
20

Otro procedimiento para la preparaci3n de un compuesto de f3rmula I donde n es 4-6 y donde X es ox3geno consiste en hacer reaccionar una 2-aminopiridina VI con un compuesto de f3rmula V donde X es ox3geno, en presencia de una base fuerte (es decir, hidruro s3dico o hidruro de litio), en un disolvente inerte como tolueno, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura de reacci3n de unos 40 a unos 120°, preferiblemente alrededor de 50 a 100°, para formar un compuesto de f3rmula VIII y hacer reaccionar este 3ltimo con un compuesto de f3rmula Br(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Cl, donde p es 4-6, en condiciones similares a las descritas para el procedimiento donde se prepara el compuesto de f3rmula IV por reacci3n de un compuesto de f3rmula II con un compuesto de f3rmula III, para formar un compuesto de f3rmula

25



y hacer reaccionar este 3ltimo con una amina de f3rmula

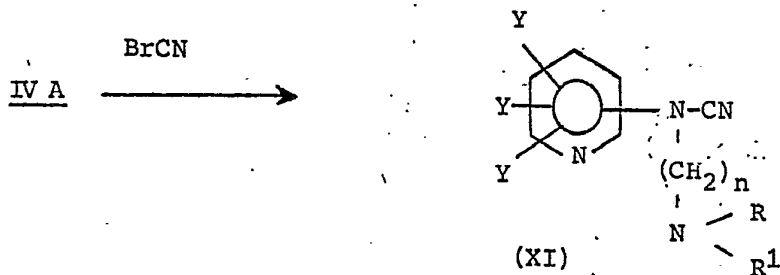


30

en un disolvente polar como etanol, a temperaturas de reacci3n comprendidas aproximadamente entre 50 y 150°, preferi-

1 blemente alrededor de 90 a 120°, ventajosamente en presen-  
cia de un catalizador como cloruro cuproso, para dar un com-  
puesto de fórmula I donde n es 4-6.

5 Se prepara un compuesto de fórmula I donde n es 2-6,  
X es 0 y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son preferiblemente hidrógeno, por reacción  
de un compuesto de fórmula IVA con bromuro de cianógeno en  
un disolvente inerte como tetrahidrofurano, a unos 0°, pre-  
feriblemente alrededor de 50° o hasta unos 100°, e hidrólisis  
10 del producto ciano XI con un ácido mineral acuoso tal  
como ácido clorhídrico, a la temperatura ambiente.

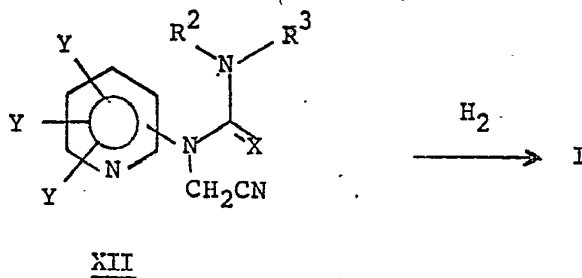


15

20

Un método para la preparación de compuestos de fór-  
mula I donde R y R<sup>1</sup> son H, X es 0 o S y n es 2, implica la  
reducción catalítica del nitrilo XII en un disolvente ade-  
cuado como acetato de etilo, a presiones de hidrógeno ele-  
vadas, v.g. hasta unas 200 psi (14 kg/cm<sup>2</sup>), pero habitual-  
mente a 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>), en presencia de un catalizador  
de metal noble como platino.

25



30

Los expertos en la técnica deducirán de la descrip-

1 ción anterior y de los ejemplos que siguen que ciertos pro-  
ductos de fórmula I pueden a su vez convertirse en los pro-  
ductos finales de fórmula I. Son casos específicos de este  
5 tipo de transformación los descritos en los Ejemplos 49,  
54, 66, 68, 71, 73 y 74.

Los compuestos de fórmula I o sus derivados de amonio  
cuaternario o N-óxidos pueden ser utilizados tal como  
están o en forma de sales de adición de ácidos farmacéutica-  
mente aceptables. Las sales de amonio cuaternario pueden  
10 formarse por reacción de un compuesto de fórmula I donde X  
es oxígeno con haluros de alquilo (v.g. yoduro de metilo,  
bromuro de isobutilo o cloruro de dodecilo), haluros de ben-  
cilo (v.g. bromuro de bencilo) o sulfatos de dialquilo infe-  
rior (v.g. sulfato de dimetilo).

15 Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento de  
un compuesto de fórmula I donde X es oxígeno con peróxido de  
hidrógeno o con un ácido peroxicarboxílico, como ácido m-clo-  
roperoxibenzoico, ácido peroxibenzoico o ácido monoperoxiftá-  
lico.

20 El compuesto de fórmula I forma sales de adición de  
ácidos por reacción con diversos ácidos inorgánicos y orgá-  
nicos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acep-  
tables se preparan de forma conocida, a partir, entre otros,  
de ácidos inorgánicos como los ácidos halohídricos (v.g. áci-  
do clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítri-  
co y ácido fosfórico y a partir de ácidos orgánicos, como  
25 los ácidos maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético,  
benzoico, 2-acetoxibenzoico, salicílico, succínico, p-amino-  
benzoico, p-acetamidobenzoico o metanosulfónico y ácido ise-  
tiónico.  
30

1 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en las dosis descritas por vía oral; sin embargo, pueden emplearse otras rutas como intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

5 Los siguientes ejemplos ilustran esta invención sin limitarla a los mismos. Salvo indicación en contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.

EJEMPLOS 1-10

10 I. Hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)-N'-hexilurea

A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)acetamida

15 Se disuelven 177 g (1,08 moles) de N-(4,6-dimetil-2-piridil)acetamida en 1,8 l de dimetilformamida seca, en un matraz de tres bocas y 3 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, termómetro, tubo desecador y barrido lento con nitrógeno. Se añaden 45,5 g de hidruro sódico en aceite mineral al 57 % a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después de agitar durante 15 minutos más, se añaden en tres porciones, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 113 g de hidrocloreuro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo. A continuación se añaden poco a poco 25,7 g de hidruro sódico, a lo largo de 60 minutos. Después se añaden 58,7 g de hidrocloreuro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo a lo largo de algunos minutos, seguido de 25,7 g de hidruro sódico. Se emplea un total de 25 96,9 g (2,3 moles) de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral y 171,7 g (1,2 moles) de hidrocloreuro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo. La mezcla de reacción se agita a 50° durante 30 minutos y después se calienta a 95° durante 2,5 horas. Después de agregar 75 ml de etanol y 75 ml de agua, la dimetilformamida se separa por destilación a vacío.

30

1 El residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido  
y la solución se extrae tres veces con tolueno. Después la  
fase acuosa se alcaliniza (pH alrededor de 10) con hidróxi-  
do sódico y la mezcla se extrae cuatro veces con cloruro de  
5 metileno. Los extractos combinados en cloruro de metileno  
se extraen tres veces con agua y una vez con solución satu-  
rada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato mag-  
nésico. Después de separar el disolvente, se destila el re-  
siduo para dar 161,5 g de producto que hierve a 140-145°/  
10 1,25 mm.

B. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina

El producto de la Parte A se disuelve en una mezcla  
de 500 ml de etanol y 500 ml de hidróxido sódico 5N y la so-  
lución se calienta a reflujo durante 4 horas. Después la so-  
lución se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se sepa-  
15 ran los disolventes a vacío. El residuo se disuelve en 1 li-  
tro de isopropanol hirviendo y se filtra la solución para  
separar el cloruro sódico. El precipitado se lava cuatro  
veces con isopropanol caliente. Los filtrados combinados se  
20 enfrían a la temperatura ambiente. El producto se recoge por  
filtración, se lava con isopropanol y se seca al aire para  
dar 150,7 g de hidrocloreuro de 2-(2-dimetilaminoetil)-4,6-di-  
metilpiridina que funde a 239-241°. La sal hidrocloreuro se  
disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico (pH 10)  
25 y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava dos veces  
con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico y  
después se seca sobre sulfato magnésico. Se separa el disol-  
vente a vacío para dar 116,9 g (rendimiento 56 %) de 2-dime-  
tilaminoetilamino-4,6-dimetilpiridina en forma de aceite ama-  
30 rillo pálido. Este producto destila a 138-139°/2,1 mm.

1 C. Hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-  
piridil)-N'-hexilurea

5 Se seca por destilación azeotrópica una solución de 5,80 g (30,0 milimoles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina en 50 ml de benceno. Después la solución se trata con 7,63 g (60,0 milimoles) de isocianato de hexilo y se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de separar el disolvente, el residuo se disuelve en 100 ml de éter etílico y la solución se neutraliza con 3 ml de cloruro de hidrógeno 10,6N en etanol. El precipitado blanco resultante se recristaliza en isopropanol para dar 5,80 g (rendimiento 54,2 %) de hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)-N'-hexilurea, p.f. 175-177°. Otros compuestos preparados por este método, sustituyendo el isocianato de hexilo por el isocianato de alquilo, cicloalquilo o arilo apropiado, se encuentran en la Tabla I. Los productos se obtienen en forma de base libre cuando se omite la neutralización con cloruro de hidrógeno en etanol.

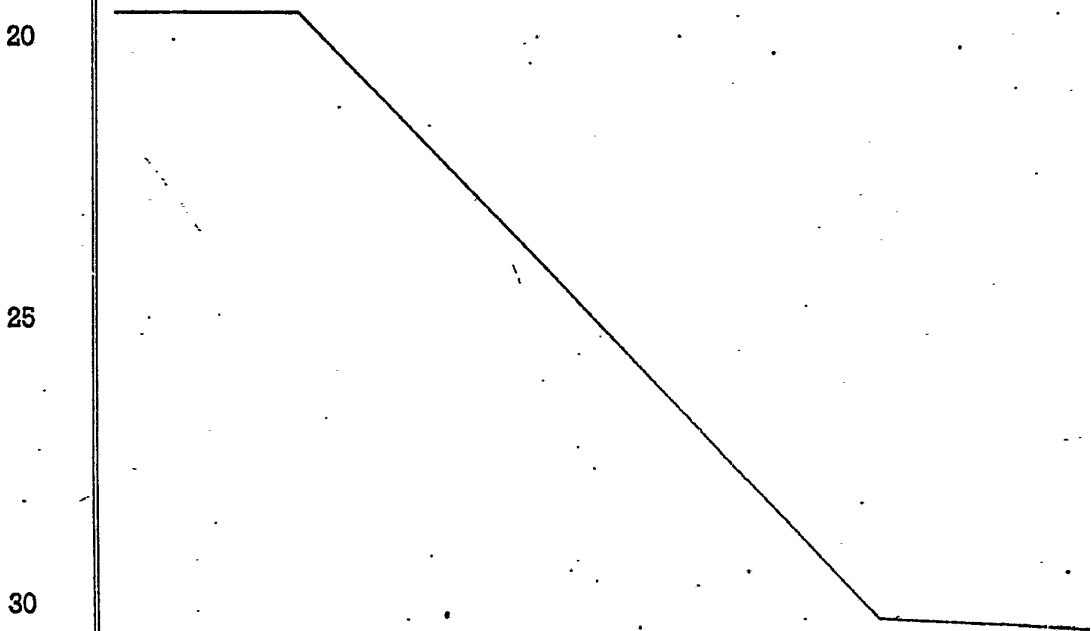
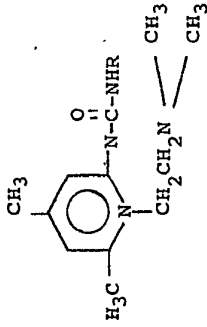


TABLA I



Ej.	R	Sal	Disolvente de re- cristalización	P.f.
2	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	HCl	isopropanol	198-200
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2^-$	HCl	acetona	205-207 (desc.)
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	HCl	isopropanol	188-190 (desc.)
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2^-$	-	hexano	53- 54
6		-	éter de petróleo	84- 87
7	$\text{CH}_3$	-	metilciclohexano	73- 75
8		$2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	etanol-éter dimetilico	182 (desc.)
9	$\text{CF}_3$ -	HCl	agua	201-203
10	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	HCl	isopropanol	186-187

1

5

10

16

20

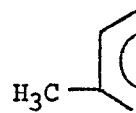
25

30

1

TA

5



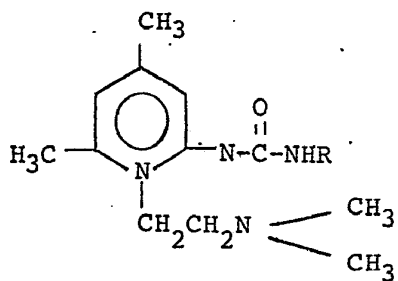
10

Ej.	R	Sal	D c
2	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}^- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	is
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2^-$	HCl	ac
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	HCl	is
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2^-$	-	he
15	6	-	ét
7	$\text{CH}_3$		me
8		$2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	et
20	9	HCl	ag
10	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^-$	HCl	is

25

30

TABLA I



<u>Sal</u>	<u>Disolvente de re- cristalización</u>	<u>P.f.</u>
HCl	isopropanol	198-200
HCl	acetona	205-207 (desc.)
HCl	isopropanol	188-190 (desc.)
-	hexano	53- 54
-	éter de petróleo	84- 87
	metilciclohexano	73- 75
2HCl.H <sub>2</sub> O	etanol-éter dimetílico	182 (desc.)
HCl	agua	201-203
HCl	isopropanol	186-187

EJEMPLO 11

N,N-Diisopropil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Se seca por destilación azeotrópica una solución de 5,80 g (30,0 milimoles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina (del Ejemplo 1, B) y 2,20 ml (30,0 milimoles) de trietilamina en 50 ml de benceno. Después de añadir 4,91 g (30,0 milimoles) de cloruro de diisopropilcarbamoilo, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de separar el disolvente, el producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice empleando metanol al 5 % en cloroformo como eluyente. Se combinan las fracciones apropiadas se separa el disolvente y el producto se destila a través de una columna corta para dar 2,32 g (rendimiento 24,1 %) de N,N-diisopropil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea como aceite incoloro que hierve a 148°/0,35 mm.

EJEMPLO 12

Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-metil-2-piridil)urea

A una solución de 8,07 g (0,045 moles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina y 5,56 g (0,055 ml) de trietilamina en 100 ml de benceno seco se añaden con agitación 5,37 g (0,05 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo. Después la mezcla se calienta a reflujo en un baño de vapor durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a unos 10°, se filtra. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite ambarino. El aceite se diluye con 100 ml de éter y se filtra la solución. Por separación del éter a presión reducida se obtienen 11,3 g de aceite ambarino (0,045 moles). Este aceite se disuelve en 6,5 ml

1 (0,04 moles) de cloruro de hidrógeno etanólico 6N. Por dilu-  
ción con éter precipita un sólido blanco. Por filtración se  
obtienen 10,7 g, p.f. 148-149,5°. El producto se recristaliza  
5 disolviéndolo en 10 ml de etanol caliente, sembrando y dilu-  
yendo lentamente con 100 ml de éter para dar 10,2 g, p.f.  
148-149°. Rendimiento 83 %.

EJEMPLO 13

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-me-  
til-2-piridil)urea

10 A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(5-metil-2-piridil)acetamida

Se disuelven 75,0 g (0,5 moles) de N-(5-metil-2-pi-  
ridil)acetamida en 1000 ml de dimetilformamida seca y se aña-  
den en dos veces bajo nitrógeno, con agitación, a lo largo  
de media hora, 24,0 g de una suspensión de hidruro sódico al  
15 50 % en aceite mineral (0,5 moles). La temperatura asciende  
a 40° y después se aumenta a 50-55° para mantener la sal en  
solución. Se añaden a lo largo de 10 minutos otros 28,8 g de  
suspensión de hidruro sódico (0,6 moles), seguidos de 86,5 g  
(0,6 moles) de hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoeti-  
20 lo agregados poco a poco a lo largo de media hora. La tempe-  
ratura se modera a 70° con refrigeración ocasional en un baño  
de hielo. Después la mezcla se agita durante la noche a la  
temperatura del baño de vapor. La mezcla de reacción se en-  
fría y filtra. Por separación de la dimetilformamida a pre-  
25 sión reducida se obtiene un líquido oscuro. El producto des-  
tila en forma de líquido amarillo pálido a 124-128°/0,6 mm,  
 $n_{25}^D$  1,5216. El peso obtenido es 78 g.

B. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-5-metilpiridina

30 A 50,0 g (0,226 moles) de N-(2-dimetilaminoetil)-N-  
(5-metil-2-piridil)acetamida se añaden 200 ml de hidróxido sódico

1 dico 5N. La mezcla se agita rápidamente a reflujo durante 16  
horas. Se enfría la mezcla y el aceite se extrae en éter. El  
extracto etéreo se seca y evapora a presión reducida. Por  
5 destilación del residuo se obtiene un líquido amarillo pálido,  
p.e. 105-112°,  $n_{25}^D$  1,5355. El peso obtenido es 35 g.

C. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-metil-2-piridil)urea

10 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 8,07 g (0,045 moles) del producto de la Parte B anterior en lugar de la 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina y calentando a reflujo durante 16 horas en lugar de 3 horas. Rendimiento, 10,3 g (84 %), p.f. 148-149°.

EJEMPLO 14

15 Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-amino-2-piridil)urea

A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(6-amino-2-piridil)acetamida

20 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento de la Parte A del Ejemplo 13 pero empleando un peso equivalente de N-(6-amino-2-piridil)acetamida en lugar de N-(5-metil-2-piridil)acetamida. El producto tiene un punto de ebullición de 140-178°/0,6 mm.

B. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-aminopiridina

25 Este compuesto se obtiene a partir de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(6-amino-2-piridil)acetamida como en el procedimiento de la Parte B del Ejemplo 13. El producto se recoge a 120-148° a 0,7 mm,  $n_{25}^D$  1,5680.

C. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-amino-2-piridil)urea

30 El compuesto del título se obtiene siguiendo el pro-

1 cedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 0,045 moles del pro-  
ducto de la Parte B anterior en lugar de 2-(2-dimetilamino-  
5 etilamino)-4-metilpiridina y calentando a reflujo durante  
8 horas. El producto se obtiene con un rendimiento del 29 %, p.f. 111-113°.

EJEMPLO 15

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-cloro-2-piridil)urea.

A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(5-cloro-2-piridil)acetamida

10 El compuesto del título se obtiene por el procedi-  
miento de la Parte A del Ejemplo 13 pero empleando un peso  
equivalente de N-(5-cloro-2-piridil)acetamida en lugar de  
N-(5-metil-2-piridil)acetamida. El producto tiene un punto  
de ebullición de 123-127°/0,1-0,3 mm.

B. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-5-cloropiridina

15 Se agita a reflujo durante 16 horas una solución de  
45,5 g (0,19 moles) de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(5-cloro-2-  
piridil)acetamida en 200 ml de ácido clorhídrico 6N. El exce-  
so de ácido clorhídrico se separa por evaporación a presión  
20 reducida. El residuo oleoso se trata con un exceso de hidró-  
xido sódico 10N y el producto se extrae en éter. El extracto  
etéreo se seca, se filtra y evapora a presión reducida. El  
aceite residual se purifica por destilación, p.e. 106-111°  
a 0,7 mm,  $n_{25}^D$  1,556. El peso obtenido es 32,5 g.

C. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)N'-(5-cloro-2-piridil)urea

25 El compuesto del título se obtiene siguiendo el pro-  
cedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 0,045 moles del pro-  
ducto de la Parte B anterior en lugar de 2-(2-dimetilamino-  
30 etilamino)-4-metilpiridina y calentando a reflujo durante 18

1 horas. El producto se obtiene con un rendimiento del 77 %, p.f. 142,5-143°.

EJEMPLO 16

5 Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metil-2-piridil)urea

10 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 a excepción de que se parte de N-(6-metil-2-piridil)acetamida en la Parte A y se calienta a reflujo durante 2 horas y tres cuartos en el procedimiento de la Parte C. El producto se obtiene con un rendimiento del 72 %, p.f. 129,5-130,5°.

EJEMPLO 17

15 Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-metil-2-piridil)urea

20 El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, a excepción de que se parte de N-(3-metil-2-piridil)acetamida en la Parte A y se calienta a reflujo durante 24 horas en el procedimiento de la Parte C. El producto se obtiene con un rendimiento del 81 %, p.f. 135-138°.

EJEMPLO 18

25 Monohidrocloruro y dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

A. N,N-Dimetil-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

30 A 38,0 g de una suspensión de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral (0,90 moles) en 600 ml de tolueno seco a 75°, en atmósfera de nitrógeno, se añaden poco a poco 52,5 g (0,43 moles) de 2-amino-4,6-dimetilpiridina. La mezcla de reacción se calienta a 100° durante una hora y después se enfría a 90°. Se añade gota a gota, a lo largo de un período

1 de hora y media, una solución de 47,0 g (0,43 moles) de cloro-  
ruro de dimetilcarbamoilo en 150 ml de tolueno. Se agita du-  
rante 2 horas y después se enfría a la temperatura ambiente.  
5 Se agregan 150 ml de agua, se separa la capa orgánica, se  
seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra a través de car-  
bón activo y se evapora. El residuo se tritura con 50 ml de  
ciclohexano y se filtra para dar 74,0 g (rendimiento 85 %) de  
producto analíticamente puro, p.f. 105-108°C.

10 B. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-  
N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

15 A una suspensión de 0,65 g (80 milimoles) de hidruro  
de litio en 65 ml de dioxano seco, en atmósfera de nitróge-  
no, se añaden 5,8 g (30 milimoles) de N,N-dimetil-N'-(4,6-di-  
metil-2-piridil)urea y la mezcla se calienta a reflujo du-  
rante 3 horas. Se añaden poco a poco, con precaución, 6,0 g  
(30 milimoles) de hidrocioruro de cloruro de 2-diisopropil-  
aminoetilo y se continúa refluendo durante 24 horas. Se en-  
fría la mezcla de reacción, se filtran las sales y se evapo-  
ra el disolvente. El residuo se disuelve en cloruro de meti-  
lino y el producto se extrae en ácido clorhídrico acuoso di-  
luido (10 %). Esta solución se filtra a través de carbón acti-  
vo, se alcaliniza con carbonato sódico saturado y se extrae  
20 con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato  
sódico anhidro, se filtra y evapora. El producto crudo (8,3 g)  
25 se recoge en éter dietílico, se separa la materia insoluble  
por filtración y se hace burbujear a través del filtrado clo-  
ruro de hidrógeno gaseoso. Se recoge la sal precipitada y se  
recristaliza en isopropanol para dar 5,2 g (rendimiento 44,0 %)  
de producto, p.f. 182-186°C.

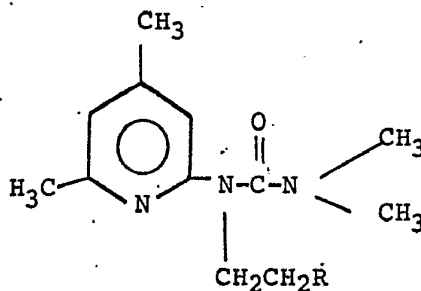
30

1 C. Monohidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil -  
5 N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Por adición de un equivalente de cloruro de hidróge-  
no etanólico a una solución etérea de 8,3 g adicionales del  
producto crudo preparado como antes se obtiene el monohidro-  
cloruro que se recristaliza en etanol-éter dietílico. El pro-  
ducto funde a 192-195°.

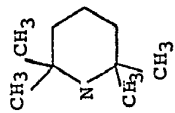
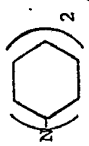
EJEMPLOS 19-22

10 Los compuestos de la siguiente fórmula general se pre-  
paran por el procedimiento de la Parte B del ejemplo anterior,  
a excepción de que el hidrocioruro de cloruro de 2-diisopro-  
pilaminoetilo se sustituye por el compuesto de fórmula  
ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R, donde R es el grupo indicado en la siguiente tabla.



25

30

Ejemplo	R	Datos analíticos		P.f. (disolvente)	Rendimiento, %
		Formula			
19	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$	$C_{15}H_{26}N_4O \cdot 2HBr^a$		161-164 (acetona)	66
20		$C_{21}H_{36}N_4O^b$		115-118° (éter)	55
21		$C_{24}H_{40}N_4O \cdot 2HBr^a$ + $C_{24}H_{40}N_4O \cdot HBr^a$		209-212° 189-191° (acetona)	49°
22	$N(CH_2C_6H_5)_2$	$C_{26}H_{32}N_4O \cdot 2HBr^a$		196-199° (acetona)	56

a) el cloruro de hidrógeno gaseoso del Ejemplo 16B se sustituye por bromuro de hidrógeno gaseoso  
 b) se omite la adición de cloruro de hidrógeno gaseoso en el procedimiento del Ejemplo 16B  
 c) rendimiento basado en la suma de sales monohidrobromuro y dihidrobromuro.

1

5

10

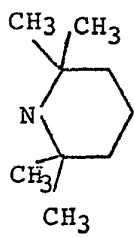
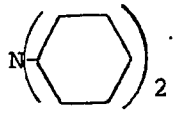
15

20

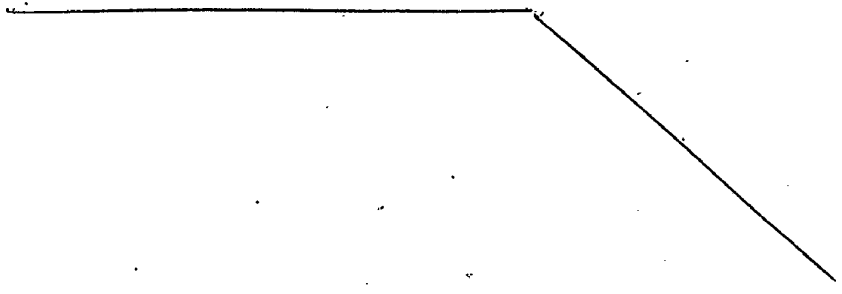
25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Ejemplo	R	Datos an Fórm
19	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$	$C_{15}H_{26}N_4O$
20		$C_{21}H_{36}N_4O$
21		$C_{24}H_{40}N_4O$ + $C_{24}H_{40}N_4O$
22	$N(CH_2C_6H_5)_2$	$C_{26}H_{32}N_4O$

- a) el cloruro de hidrógeno gaseoso del Ejemplo 16B :
- b) se omite la adición de cloruro de hidrógeno gaseoso
- c) rendimiento basado en la suma de sales monohidrocloruro



Datos analíticos

<u>Fórmula</u>	<u>P.f. (disolvente)</u>	<u>Rendimiento, %</u>
$C_{15}H_{26}N_4O \cdot 2HBr^a$	161-164 (acetona)	66
$C_{21}H_{36}N_4O^b$	115-118° (éter)	55
$C_{24}H_{40}N_4O \cdot 2HBr^a$	209-212°	49 <sup>c</sup>
+ $C_{24}H_{40}N_4O \cdot HBr^a$	189-191° (acetona)	
$C_{26}H_{32}N_4O \cdot 2HBr^a$	196-199° (acetona)	56

gaseoso del Ejemplo 16B se sustituye por bromuro de hidrógeno gaseoso  
loruro de hidrógeno gaseoso en el procedimiento del Ejemplo 16B  
suma de sales monohidrobromuro y dihidrobromuro.

EJEMPLO 23

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-metilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Una solución de 10,0 g (29 milimoles) de N,N-dimetil-N'-(2-(bencilmetilamino)etil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea cruda (preparada por el procedimiento del Ejemplo 18, Parte B, sustituyendo el cloruro de 2-diisopropilaminometilo por cloruro de 2-(bencilmetilamino)etilo y omitiendo la adición de cloruro de hidrógeno gaseoso) en 60 ml de ácido acético glacial, conteniendo 3,0 g de paladio al 10 % en carbón, se hidrogena en un aparato Parr hasta que se ha absorbido un equivalente de hidrógeno (una noche). Se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en agua. La solución se alcaliniza con carbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra a través de carbón activo y se evapora. El residuo se recoge en éter dietílico y se trata con bromuro de hidrógeno gaseoso. Se filtra la sal precipitada y se recristaliza en isopropanol para dar 3,1 g (rendimiento 26 %) de producto, p.f. 170-172°.

EJEMPLO 24

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(3-dimetilaminopropil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Se calienta a 100° durante hora y media, en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 7,1 g de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral (0,17 moles) en una solución de 6,1 g (0,05 moles) de 2-amino-4,6-dimetilpiridina en 60 ml de tolueno seco. Después se añaden gota a gota, con precaución, 5,5 g (0,05 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo. Al cabo de una hora se enfría la mezcla de reacción a la temperatura

1 ambiente y se continúa agitando durante la noche. Se añaden  
poco a poco 7,9 g (0,05 moles) de hidrocioruro de cloruro de  
3-dimetilaminopropilo y se agita a reflujo durante 24 horas.  
Después de enfriar se añaden 3 ml de etanol, se filtran las  
5 sales y se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en  
cloruro de metileno, se extrae en ácido clorhídrico acuoso  
diluido, se alcaliniza con solución de carbonato sódico y se  
extrae el producto en cloruro de metileno. La solución se se-  
ca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra a través de carbón  
10 activo y se evapora para dar 6,8 g de una mezcla de 70 % de  
producto N-alquilado y 30 % de producto O-alquilado. El re-  
siduo se disuelve en éter dietílico y se trata con bromuro de  
hidrógeno gaseoso. Se filtra la sal precipitada, se digiere  
en isopropanol a reflujo, se enfría y se recogen 2,7 g (ren-  
15 dimiento 12 %) de dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(3-dime-  
tilaminopropil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea.

EJEMPLO 25

Dihidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-  
dimetil-2-piridil)urea

20 Se disuelven 7,73 g (0,04 moles) de 2-(2-dimetilamino-  
etilamino)-4,6-dimetilpiridina y 4,8 g (0,048 moles) de trie-  
tilamina en 200 ml de benceno anhidro. Se añaden 4,85 g (0,045  
moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo, se agita la mezcla a  
la temperatura ambiente durante 2 horas y después se calienta  
25 a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar y diluir con  
200 ml de éter dietílico, se separa por filtración el hidro-  
cloruro de trietilamina y el filtrado se concentra a vacío.  
Para purificar, se recoge el producto crudo en 200 ml de éter  
30 dietílico y se filtra a través de Super-Cel. Por adición de  
cloruro de hidrógeno etanólico al filtrado, cristaliza el

1 producto que se separa por filtración para obtener 11 g de un sólido, p.f. 204°. Por recristalización en 150 ml de etanol y 250 ml de éter dietílico se obtienen 10,29 g de producto, p.f. 205-206°C (desc.).

5

EJEMPLO 26

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-piridil)urea

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 pero empleado como material de partida 0,4 moles de 2-(2-dimetilaminoetilamino)piridina y sustituyendo el cloruro de hidrógeno etanólico por bromuro de hidrógeno, se obtiene el compuesto del título, p.f. 170° (desc.).

EJEMPLO 27

15 Hemihidrato de dihidrocloruro de 1-{N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)carbamoil}piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 pero sustituyendo el cloruro de dimetilcarbamoilo por 0,045 moles de cloruro de 1-piperidincarbamoilo, se obtiene el compuesto del título, p.f. 169-171°.

20

EJEMPLO 28

Monohidrato de hidrocloreuro de 4-bencil-1-{N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)carbamoil}piperazina

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 pero sustituyendo el cloruro de dimetilcarbamoilo por 0,045 moles de cloruro de 4-bencil-1-piperazincarbonilo, se obtiene el compuesto del título, p.f. 200° (desc.).

EJEMPLO 29

Dihidrobromuro de N,N-dietil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

30

Se añaden 2,319 g de una suspensión de hidruro sódico.

1 al 57 % en aceite mineral (0,055 moles) a 150 ml de tolueno  
anhidro en el que se han disuelto 9,66 g (0,05 moles) de 2-  
(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina. Agitando en  
5 corriente de nitrógeno seco, se calienta la mezcla a 100° y  
se mantiene a esta temperatura hasta que disminuye el despres-  
dimiento de gas, después de lo cual la mezcla se calienta a  
reflujo durante una hora. Se añaden 7,45 g (0,055 moles) de  
cloruro de dietilcarbamoilo en 25 ml de tolueno mientras se  
10 enfría a 30° y la mezcla se agita durante media hora y des-  
pués se calienta a reflujo durante hora y media. Después de  
enfriar se añaden algunos mililitros de etanol y la mezcla  
se concentra a vacío. Al residuo se añade ácido clorhídrico  
diluído y el sistema bifásico se extrae con hexano. Se separa  
15 la capa acuosa y se alcaliniza con hidróxido sódico 10N mien-  
tras se enfría. El aceite que se separa se extrae con cloru-  
ro de metileno. Los extractos orgánicos se vuelven a lavar  
con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran  
a vacío. El aceite residual se recoge en una mezcla 1:1 de  
éter dietílico y hexano y se filtra para separar la materia  
20 insoluble. Después de volver a concentrar, se disuelven 11,9 g  
de producto crudo en éter dietílico y se hace pasar bromuro de  
hidrógeno seco a través de la solución. El líquido que sobre-  
nada se decanta del precipitado y después se recoge en 65 ml  
de isopropanol. Se filtra la materia insoluble y se desprecia.  
25 Por adición de 900 ml de éter dietílico al filtrado precipita  
el producto, 11,9 g, p.f. 134° (desc.).

EJEMPLO 30

N,N-dimetil-N'-(2-morfolinoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

A. 2-{2-(4-Morfolino)etilamino}-4,6-dimetilpiridina

A 20,5 g (0,125 moles) de N-(4,6-dimetil-2-piridil)ace-

1 tamida disueltos en 400 ml de dimetilformamida, bajo nitró-  
geno, se añaden 6 g de hidruro sódico al 50 % en aceite mine-  
5 ral (0,125 moles) en 2 porciones, con agitación. Cuando cesa  
el desprendimiento de burbujas, se añaden 24,9 g (0,134 ml)  
de hidrocioruro de cloruro de 2-(4-morfolino)etilo y la mez-  
cla se agita durante 10 minutos. Se añade en dos veces 6,7 g  
de hidruro sódico al 50 % (0,14 moles) a lo largo de 20 mi-  
nutos. La mezcla se calienta a 50-51° durante una hora y des-  
pués a 90° durante 2 horas. Después de enfriar se añaden  
10 25 ml de etanol y la mezcla se concentra a vacío. El residuo  
se calienta a reflujo en ácido clorhídrico 6N durante la no-  
che, se enfría y se extrae con heptano. La solución acuosa se  
alcaliniza con hidróxido sódico 10N y se extrae con cloruro  
de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera,  
15 se secansobre sulfato sódico y se concentran a vacío. Se des-  
tila el producto crudo y se recoge la fracción que destila  
a 135-140°/0,1 mm. Peso 17,1 g.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-morfolinoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil  
urea

20 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el pro-  
cedimiento del Ejemplo 27, a excepción de que se emplean 0,05  
moles de 2-(2-morfolinoetilamino)-4,6-dimetilpiridina (de la  
Parte A anterior) en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-  
25 dimetilpiridina y cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de  
cloruro de dietilcarbamoilo y se omite la adición de bromuro  
de hidrógeno. El producto funde a 74,5-77,5°.

EJEMPLO 31

Dihidrocloruro de N,N-dietil-N'-(2-dietilaminoetil)-N'-(4,6-  
dimetil-2-piridil)urea

30 A. 2-(2-Dietilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina

1

A 32,8 g (0,2 moles) de N-(4,6-dimetil-2-piridil)acetamida disueltos en 300 ml de dimetilformamida se añaden en tres veces, agitando a 30-40°, 9,67 g de hidruro sódico al 50 % (0,21 moles). Diez minutos después de esta adición, se agregan 37,2 g (0,216 moles) de hidrocloreto de cloruro de dietilaminoetilo y la mezcla se agita durante 20 minutos.

5

Se añaden en tres veces, a 40-45°, 10,55 g de hidruro sódico al 50 % (0,229 moles), se agita la mezcla a 50-55° durante media hora y después a 90° durante 2,5 horas. Al enfriar se añaden 50 ml de etanol seguido de 25 ml de ácido acético.

10

La mezcla se concentra a vacío, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con hexano. La capa acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico 10N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan

15

con agua, se concentran y se destila el residuo. Se recoge la fracción que destila a 127-140°/1,3 mm, peso 35,5 g y se hidroliza calentando a reflujo en 85 ml de ácido sulfúrico, 80 ml de agua y 170 ml de ácido acético durante 18 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añade solución

20

de hidróxido sódico equivalente al ácido sulfúrico. Se añade etanol y se filtran las sales. Se concentra el filtrado a vacío y el residuo se recoge en hidróxido sódico diluido. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener la 2-(2-dietilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina en forma de aceite, peso 30 g.

25

B. Dihidrocloreto de N,N-dietil-N'-(2-dietilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

30

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29, a excepción de que se emplean 0,05

1 moles de 2-(2-dietilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina de  
la Parte A anterior en lugar de la 2-(2-dimetilaminoetilami-  
5 no)-4,6-dimetilpiridina y se neutraliza con cloruro de hi-  
drógeno etanólico en lugar de bromuro de hidrógeno. El pro-  
ducto funde a 100-105° (desc.).

EJEMPLO 32

N,N-Dimetil-N'-(2-dietilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)

urea

10 El compuesto del título se prepara siguiendo el proce-  
dimiento del Ejemplo 31 pero empleando 0,055 moles de cloru-  
ro de dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de dietilcarba-  
moilo en la Parte B y omitiendo la adición de cloruro de hi-  
drógeno etanólico. El producto tiene un punto de ebullición  
de 126-130°/0,3 mm. .

EJEMPLO 33

Dihidrocloruro de N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-

2-piridil)-N'-metilurea

A. 2-(2-Diisopropilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina

20 El compuesto del título se obtiene por el procedimien-  
to de la Parte A del Ejemplo 31, a excepción de que se emplea  
una cantidad equivalente de cloruro de diisopropilaminoetilo  
en lugar de cloruro de dietilaminoetilo.

B. Dihidrocloruro de N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dime-  
til-2-piridil)-N'-metilurea

25 Se prepara el compuesto del título por el procedimien-  
to del Ejemplo 7 a excepción de que se utilizan 0,0362 mo-  
les de 2-(2-diisopropilaminoetilamino)-4,6 dimetilpiridina de la  
Parte A en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetil-  
piridina. El producto funde a 179° (desc.).

30

EJEMPLO 34

Yoduro de N-(2-[N-(dimetilcarbamoil)]-N-(4,6-dimetil-2-piridil)aminoetil)-N,N,N-trimetilamonio

Se disuelven 8,83 g (0,0261 moles) de dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea del Ejemplo 23 en 50 ml de agua y la solución se alcaliniza con hidróxido sódico 10N. El aceite que se separa se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío para obtener la base libre. Esta última se disuelve en 70 ml de éter dietílico enfriado en un baño de hielo y se añaden 3,71 g (0,026 moles) de yoduro de metilo. Después de agitar durante hora y media, se retira el baño refrigerante y se agita la mezcla durante la noche. Por filtración se obtienen 9,6 g de producto crudo. Por recristalización en isopropanol/éter dietílico 1:2 se obtiene un producto que funde a 189°.

EJEMPLO 35

Dihidrocloruro de N-óxido de N,N-dimetil-N'-dimetilcarbamoil-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)-1,2-etanodiamina

Se suspenden 8,43 g (0,025 moles) de dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, preparado como en el Ejemplo 23, en 10 ml de agua, se enfría en un baño de hielo y se añaden lentamente 25 ml de hidróxido sódico 2N seguidos de 2,7 g (0,025 moles) de peróxido de hidrógeno al 31,5 %. Después de agitar la solución a la temperatura ambiente durante la noche, se calienta a 45° durante 24 horas. Después de enfriar y añadir una cantidad catalítica de dióxido de manganeso activado, se filtra la mezcla y se concentra a vacío. El residuo se recoge en

1 etanol, se filtra el cloruro sódico, se acidula el filtrado  
con ácido clorhídrico diluido y se vuelve a concentrar. El  
residuo se suspende en 30 ml de isopropanol y el producto  
5 higroscópico crudo (3,7 g, p.f. 164-167° (desc.)) se sepa-  
ra por filtración. Por recristalización en etanol/éter dietí-  
lico 1:3 se obtiene un producto que funde a 173-176° (desc.).

EJEMPLO 36

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-  
cloro-2-piridil)urea

10 A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-cloropiridina

Se agita a reflujo durante 48 horas una solución de  
29,6 g (0,20 moles) de 2,6-dicloropiridina y 52,9 g (0,60 mo-  
les) de dimetiletildiamina asimétrica en 100 ml de piridi-  
na. Se separa la piridina a presión reducida y la mezcla re-  
15 sidual se vierte en agua y se alcaliniza con un exceso de hi-  
dróxido sódico. El producto se extrae en acetato de etilo  
que después se concentra y se destila el aceite residual. Se  
recoge 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-cloropiridina, p.e.  
104-105°/0,2 mm, con un rendimiento del 70 %.

20 B. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(  
6-cloro-2-piridil)urea

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el proce-  
dimiento del Ejemplo 12, a excepción de que se emplean 2-(2-  
25 dimetilaminoetilamino)-6-cloropiridina de la Parte A en lugar  
de la 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina y prolon-  
gando el periodo de reflujo hasta 16 horas. El producto se  
obtiene con un rendimiento del 79 %, p.f. 135,5-137°.

EJEMPLO 37

30 Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-  
dimetilaminometil-2-piridil)urea

1 A. 2-Cloro-6-dimetilaminometilpiridina

300 ml de tetracloruro de carbono se añaden 67,0 g (0,375 moles) de N-bromosuccinimida y 1,0 g de peróxido de benzofilo. La mezcla se agita a reflujo durante 22 horas. Después se enfría a 10° y se filtra. En la solución en tetracloruro de carbono de 2-cloro-6-bromometilpiridina cruda se hace borbotear dimetilamina mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se deja a la temperatura ambiente durante la noche.

5 Después de separar por filtración el hidrobromuro de dimetilamina, el filtrado de tetracloruro de carbono se concentra a vacío hasta formar un aceite oscuro. Este último se recoge en hexano y el producto se extrae en ácido clorhídrico 6N (0,30 moles). El extracto ácido se alcaliniza con hidróxido sódico y el producto se extrae con benceno. Después de separar el benceno, se destila el producto. El rendimiento es del 42 %, p.e. 108-110°/3,3 mm,  $n_D^{25}$  1,5206.

10 B. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-dimetilaminometilpiridina

15 Se calientan a 180° durante 8 horas, en una bomba, 14 g (0,0825 moles) de 2-cloro-6-dimetilaminometilpiridina y 21,8 g (0,248 moles) de dimetiletildiamina asimétrica en 10 ml de piridina. La mezcla de reacción oscura se agita con 20 g de hidróxido sódico sólido durante una hora en un baño de vapor. Después se filtra la mezcla. Por destilación del filtrado se obtienen 6,5 g de producto, p.e. 110-111°/0,1 mm,  $n_D^{25}$  1,5287.

20 C. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilaminometil-2-piridil)urea

25 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 a excepción de que se parte de 6-dime-

30

1 tilaminometil-2-(2-dimetilaminoetilamino)piridina en lugar  
de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina y prolongando  
el periodo de reflujo hasta 20 horas. El producto se aisla  
en forma de dihidrocloruro con un rendimiento del 36 %, p.f.  
5 182-183°.

EJEMPLO 38

N,N-Dimetil-N'-(4-dimetilaminobutil)-N'-(4,6-dimetil-2-pi-  
ridil)urea

A. N-(4-Clorobutil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)acetamida

10 A 49,2 g (0,3 moles) de N-(4,6-dimetil-2-piridil)ace-  
tamida disueltos en 550 ml de dimetilformamida se añaden po-  
co a poco, a la temperatura ambiente, 13,45 g de hidruro só-  
dico al 50 % en aceite mineral (0,32 moles). Cuando la reac-  
ción es completa, la mezcla se calienta con agitación a 45°,  
15 se añaden de una sola vez 52,5 g (0,306 moles) de 1-bromo-  
4-clorobutano y se agita durante una hora en un baño de va-  
por. Después se enfría la mezcla de reacción, se acidula con  
ácido clorhídrico y se concentra a vacío. El residuo se di-  
suelve en agua y se extrae con éter dietílico. La capa acu-  
20 sa se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter.  
Los extractos etéreos combinados se lavan con salmuera, se  
tratan con carbón activo, se secan (sulfato sódico) y se  
concentran para obtener el producto oleoso, peso 56,6 g.

B. 2-(4-Dimetilaminobutilamino)-4,6-dimetilpiridina

25 Se calientan 28 g (0,11 moles) de N-(4-clorobutil)-N-  
(4,6-dimetil-2-piridil)acetamida con 25 g (0,55 moles) de  
dimetilamina en 250 ml de etanol, en presencia de 0,5 g de  
cloruro cuproso, durante 6 horas a 100°. Después de enfriar,  
la mezcla se trata con carbón activo, se filtra y después se  
30 concentra a vacío. El residuo se recoge en hidróxido sódico

1 diluido y la mezcla se extrae con éter dietílico y después  
con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se concen-  
5 tran después de lavar con agua. Después el residuo, que pe-  
sa 26 g, se calienta a reflujo en 200 ml de hidróxido sódico  
5N durante la noche. Después de enfriar la mezcla se ex-  
trae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se la-  
van con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concen-  
tran. Se destila el residuo para obtener el producto en for-  
ma de aceite, p.e. 137-142°/1,2 mm.

10 C. N,N-Dimetil-N'-(4-dimetilaminobutil)-N'-(4,6-dimetil-2-  
piridil)urea

A 3,7 g (0,00168 moles) de 2-(4-dimetilaminobutilami-  
no)-4,6-dimetilpiridina disueltos en 150 ml de tolueno se  
añaden 0,96 g de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral  
15 (0,002 moles). La mezcla se calienta a reflujo con agitación  
bajo nitrógeno durante 3,5 horas, se enfría a 35° y se añ-  
den 2,15 g (0,002 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo en  
25 ml de tolueno. Después la mezcla se calienta a reflujo  
durante 18 horas, se enfría y se extrae con ácido clorhídri-  
20 co diluido. Los extractos acuosos se alcalinizan con hidró-  
xido sódico 10N y se extraen con éter dietílico y después  
con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados  
se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se  
concentran a vacío. El residuo se recoge en éter dietílico,  
25 se filtra para separarlo de la materia insoluble y se con-  
centra el filtrado. Se destila el residuo y se recoge el pro-  
ducto, un aceite higroscópico, a 138-141°/0,3 mm.

EJEMPLO 39

30 Hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-  
ciano-2-piridil)urea

1 A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-cianopiridina

5 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36, Parte A, a excepción de que se emplea 2-cloro-6-cianopiridina en lugar de 2,6-dicloropiridina.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-ciano-2-piridil)urea

10 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 a excepción de que se emplea la 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-cianopiridina de la Parte A anterior en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina.

EJEMPLO 40

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilamino-2-piridil)urea

15 A. 2-Amino-6-dimetilaminopiridina

20 Se obtiene el compuesto del título por reacción de 2-amino-6-bromopiridina y dimetilamina en etanol a 180°, en una vasija a presión, durante 36 horas. El producto se destila y después se recrystaliza en hexano, p.f. 58-60°. El rendimiento es del 73 %.

B. N-(6-Dimetilamino-2-piridil)acetamida

25 Por acilación de la 2-amino-6-dimetilaminopiridina de la Parte A con anhídrido acético en benceno durante 2 horas a reflujo se obtiene con rendimiento cuantitativo el compuesto del título, p.f. 118-119°.

C. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(6-dimetilamino-2-piridil)acetamida

30 El compuesto del título se obtiene por el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A, a excepción de que se emplea N-(6-dimetilamino-2-piridil)acetamida en lugar de N-(4,6-dimetil-

1 2-piridil)acetamida. El aceite obtenido después de destilar una vez se utiliza en la siguiente etapa sin purificarlo más

D. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-dimetilaminopiridina

5 El compuesto del título se obtiene por el procedimiento del Ejemplo 13, Parte B, a excepción de que se emplea N-(2-dimetilaminoetil)-N-(6-dimetilamino-2-piridil)acetamida en lugar de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(5-metil-2-piridil)acetamida.

10 E. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilamino-2-piridil)urea

15 Se obtiene el compuesto del título por el procedimiento del Ejemplo 13, Parte C, pero empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-dimetilaminopiridina en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-metilpiridina. El producto funde a 143-145°.

EJEMPLO 41

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,5-dicloro-2-piridil)urea

20 A. N-(3,5-Dicloro-2-piridil)acetamida

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39, Parte B, a excepción de que se emplea 2-amino-3,5-dicloropiridina en lugar de 2-amino-6-dimetilaminopiridina. El producto funde a 152-153°.

25 B. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(3,5-dicloro-2-piridil)acetamida

El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A, a excepción de que se emplea N-(3,5-dicloro-2-piridil)acetamida en lugar de N-(5-metil-2-piridil)acetamida.

30 C. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-3,5-dicloropiridina

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el proce

1 dimiento del Ejemplo 15, Parte B, pero empleando N-(2-dimetilaminoetil)-N-(3,5-dicloro-2-piridil)acetamida en lugar de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(5-cloro-2-piridil)acetamida.

5 D. Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,5-dicloro-2-piridil)urea

10 Se añaden gota a gota y agitando, en atmósfera de nitrógeno, 45 ml (0,073 moles) de n-butil-litio a una solución de 16,4 g (0,07 moles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-3,5-dicloropiridina en 150 ml de benceno seco, a 25-30°C, con enfriamiento ocasional, a lo largo de un periodo de tres cuartos de hora. Después de agitar durante 15 minutos más, se añaden gota a gota a 25°C, durante media hora, 9,0 g (0,084 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y después a reflujo durante 16 horas a lo largo de toda la noche.

15 Después de enfriar, la mezcla de reacción se trata con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se separa la capa bencénica. Se extrae el producto crudo del benceno  
20 empleando ácido clorhídrico 3N. Se alcaliniza esta solución acuosa y el producto se extrae en éter dietílico, se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente para dar 14,5 g de un aceite ambarino crudo que contiene material de partida. El producto purificado se obtiene extrayendo cuidadosamente una solución etérea del material crudo con pequeñas  
25 porciones de ácido clorhídrico diluido. Combinando las fracciones puras separadas después de ajustar el pH a 11 y extrayendo de nuevo en éter, se obtienen 8,9 g de aceite. Por tratamiento con un equivalente de cloruro de hidrógeno etanólico  
30 se obtienen 7,3 g del monohidrocioruro que se recristaliza en

1 etanol-éter, p.f. 152-154,5°C.

EJEMPLO 42

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-metilisopropilaminoetil)-  
N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

5 A. Hidrocloruro de cloruro de 2-metilisopropilaminoetilo

Se añaden con agitación y enfriamiento (por debajo de 20°) 57 ml (0,775 moles) de cloruro de tionilo a una solución de 75 g (0,64 moles) de 2-metilisopropilaminoetanol en 300 ml de cloroformo. La temperatura se eleva a 45°, en cuyo momento resulta evidente el desprendimiento de gas y se mantiene a 45-55° durante hora y media. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Después se enfría la mezcla a 25°, se añaden 25 ml de etanol con agitación y se concentra la mezcla a vacío. El residuo se recoge en 50 ml de isopropanol y se añaden 350 ml de éter. Se filtra el producto y después de seco pesa 107 g, con un punto de fusión de 114-117°.

15 B. 2-(2-Metilisopropilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, pero empleando hidrocloruro de cloruro de 2-metilisopropilaminoetilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo y sometiendo este producto directamente al procedimiento del Ejemplo 1, Parte B. El producto hierve a 105-110°/0,3 mm.

25 C. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-metilisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 pero empleando 2-(2-metilisopropilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina. El producto funde a 186-

30

1 188°.

EJEMPLO 43

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(t-butilbencilaminoetil)-  
N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

5 A. Hidrocloruro de cloruro de 2-t-butilbencilaminoetilo

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, Parte A, pero empleando 2-t-butilbencilaminoetanol en lugar de 2-isopropilmetilaminoetanol. El producto funde a 163-165°.

10 B. 2-(2-t-Butilbencilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, pero empleando hidrocloruro de cloruro de 2-t-butilbencilaminoetilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo y sometiendo este producto directamente al procedimiento del Ejemplo 1, Parte B. Este producto hierve a 169-173°/0,5 mm.

15 C. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-t-butilbencilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

20 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 pero empleando 2-(2-t-butilbencilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina de la Parte B en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpiridina. El producto funde a 204° (desc.).

EJEMPLO 44

25 Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-t-butilaminoetil)-N'-(4,6-  
dimetil-2-piridil)urea

30 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 pero empleando N,N-dimetil-N'-(2-t-butilbencilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea en lugar de N,N-dimetil-N'-(2-bencilmetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-pi-

1 ridil)urea y etanol absoluto en lugar de ácido acético gla-  
cial. El producto es un sólido muy higroscópico.

EJEMPLO 45

N,N-Dimetil-N'-(2-aminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

5 A. 4,6-Dimetil-2-piridilaminoacetnitrilo

Se añaden 17,6 g (0,145 moles) de 2-amino-4,6-dimetilpi-  
ridina a una solución de 21,0 g (0,145 moles) de hidroxime-  
tanosulfonato sódico en 24 ml de agua hirviendo. Al cabo de  
hora y media se añade una solución de 15,0 g (0,305 moles)  
10 de cianuro sódico en 30 ml de agua. Esta mezcla se deja a  
reflujo durante 3,5 horas más, después se enfría y el pro-  
ducto se extrae en cloruro de metileno. Esta solución se la-  
va con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra  
a través de una capa de carbón activo y se separa el disol-  
15 vente a vacío. El producto se cristaliza en ciclohexano pa-  
ra dar 37 g, p.f. 92-93°.

B. N,N-Dimetil-N'-(cianometil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedi-  
miento del Ejemplo 12 pero empleando 4,6-dimetil-2-piridil-  
aminoacetnitrilo de la Parte A en lugar de 2-(2-dimetilami-  
noetilamino)-4-metilpiridina y calentando a reflujo durante  
24 horas. La mezcla producida se recicla tres veces para com-  
pletar esta lenta reacción.

25 C. N,N-Dimetil-N'-(2-aminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea

Una solución de 5,3 g (0,023 moles) de N,N-dimetil-N'-  
(cianometil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea de la Parte B  
en 100 ml de acetato de etilo, conteniendo 0,8 g de óxido de  
platino, se hidrogena en un aparato Parr a 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>)  
de hidrógeno hasta que se ha absorbido la cantidad requerida  
30 (12 horas). Se filtra el catalizador y el disolvente se sepa-

1  
ra a vacío para dar 4,6 g de producto oleoso.

EJEMPLO 46

N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-amino-2-piridil)-  
urea

5  
A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-5-nitropiridina

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36, Parte A, pero empleando 5-nitro-2-cloropiridina en lugar de 2,6-dicloropiridina.

10  
B. N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-nitro-2-piridil)urea

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-nitropiridina de la Parte A en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-3,5-dicloropiridina.

15  
C. N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-amino-2-piridil)urea

20  
Se disuelven 9,68 g (0,034 moles) de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-nitro-2-piridil)urea en 50 ml de etanol absoluto conteniendo paladio al 10 % en carbón y se hidrogena a una presión inicial de hidrógeno de 42 psi (2,9 kg/cm<sup>2</sup>), a la temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con nitrógeno y después se filtra bajo nitrógeno. El filtrado se concentra a vacío en un baño de vapor para dar 8,05 g de un aceite casi incoloro que solidifica parcialmente al permanecer en reposo. Por cristalización en acetonitrilo se obtienen 5,19 g del compuesto del título, p.f. 118-119°C.

25  
EJEMPLO 47

30  
Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(6-amino-5-cloro-2-piridil)urea

1 A. Etil-N-(6-amino-5-cloro-2-piridil)uretano

5 Se agita a 0°C una solución de 129 g (0,9 moles) de 3-cloro-2,6-diaminopiridina en 1000 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de agua conteniendo 84 g (1,0 moles) de bicarbonato sódico mientras se añaden gota a gota, a lo largo de media hora, 114 g (1,05 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita a 0°C durante la noche. La solución oscura se filtra a través de carbón activo y la capa orgánica del filtrado se separa, se seca y se concentra a vacío. El aceite residual se recoge en éter, se lava con hidróxido sódico 5N y con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite amarillo claro (162 g) que solidifica cuando se tritura en éter de petróleo. El sólido se purifica extrayéndolo diez veces en 300 ml cada vez de hexano a ebullición y enfriando los extractos para dar 131,6 g de un sólido blanco, p.f. 66-70°.

15 B. N,N-dimetil-N'-(6-amino-5-cloro-2-piridil)urea

20 Se calienta a 120°C durante 24 horas, en una vasija a presión, una mezcla de 64,7 g (0,3 moles) de N-(6-amino-5-cloro-2-piridil)carbamato de etilo, 45 g (1,0 moles) de dimetilamina y 300 ml de etanol. Después se concentra la mezcla de reacción a vacío y se obtienen 68 g de un sólido pardo. Por recristalización en cloruro de n-butilo se obtiene el material puro, p.f. 139-141°.

25 C. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(6-amino-5-cloro-2-piridil)urea

30 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, Parte B, pero empleando N,N-dimetil-N'-(6-amino-5-cloro-2-piridil)urea de la Parte B en lugar de N,N-dimetil-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea.

EJEMPLO 48

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-carbamoil-2-piridil)urea

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-5-carbamoilpiridina

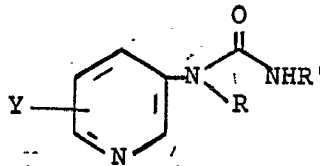
Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 pero empleando 6-cloronicotinamida en lugar de 2,6-dicloropiridina y omitiendo el disolvente piridina. El producto funde a 125-128°.

B. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-carbamoil-2-piridil)urea

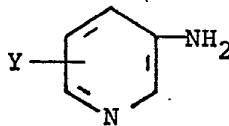
Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-carbamoilpiridina de la Parte A anterior en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina.

EJEMPLOS 49-71

Los compuestos de fórmula general

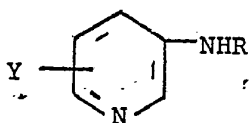


(Ejemplos 49-68) se preparan mediante la siguiente secuencia de reacciones: las 3-aminopiridinas de fórmula general

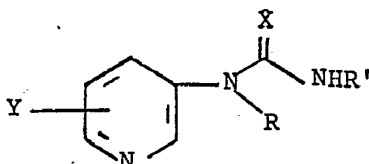


donde Y está indicado en la columna A de la Tabla I se hacen reaccionar con anhídrido acético siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47, Parte B. Después las acetamidas resul

1  
5  
tantes se alquilan con los reactivos RCl, donde R es el indicado en la columna B, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A, y se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 15, Parte B, para dar compuestos de fórmula general:



10  
15  
donde Y y R tienen los significados indicados en las columnas A y B, respectivamente. Estos compuestos se hacen reaccionar con un isocianato o un isotiocianato R'N=C=X, donde R' y X son los indicados en la columna C, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C, para formar las correspondientes piridilureas de fórmula general



20  
donde Y, R, R' y X tienen los significados indicados en las columnas A, B y C, respectivamente, de la Tabla I.

25  
30  
Además, las nitro-piridilureas (Ejemplos 65-67) se reducen para dar las correspondientes amino-piridilureas (Ejemplos 69-71) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, Parte C.

TABELA I




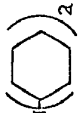
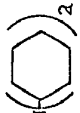
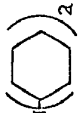















EJ.	A			B			C		
	Y	R	R'	Y	R	R'	Y	R	R'
49	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
50	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
51	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
52	6-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		6-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		6-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
53	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
54	5-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
55	4-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
56	6-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	6-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	6-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
57	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
58	6-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
59	2-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
60	5-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
61	6-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
62	2,6-di-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2,6-di-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2,6-di-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
63	2-Cl, 5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-Cl, 5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-Cl, 5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
64	2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )		2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )		2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  )	
65	2,5,6-tri-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,5,6-tri-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,5,6-tri-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	



TABLA I

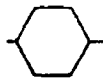



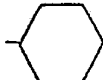
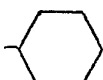
B		C	
R	R'	X	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$		0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	0	
$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	S	
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$	$-\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_3$	S	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{C}_6\text{H}_5$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	S	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 		0	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$		0	

TABLA I (continuación)

Ej.	A			B			C			
	Y	R	R'	Y	R	R'	Y	R	R'	
66	2-NO <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-NO <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-NO <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
67	2-CH <sub>3</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
68	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
69	2-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
70	2-CH <sub>3</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
71	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0

1

5

10

15

20

25

30

1

A

E

Ej.

Y

R

5

66

2-NO<sub>3</sub>

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

67

2-CH<sub>3</sub>, 5-NO<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH

68

2-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-NO<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
|  
CH<sub>3</sub>

69

2-NH<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

70

2-CH<sub>3</sub>, 5-NH<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH

10

71

2-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-NH<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
|  
CH<sub>3</sub>

15

20

25

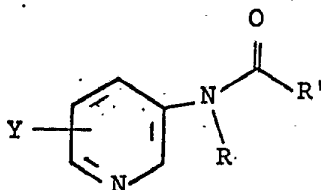
30

TABLA I (continuación)

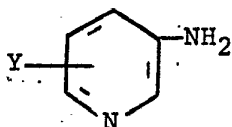
A	B	C	
Y	R	R'	X
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	0
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
	$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	0
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
	$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0

EJEMPLOS 72-93

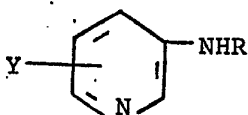
Los compuestos de fórmula general



(Ejemplos 72-91) se preparan mediante la siguiente secuencia de reacciones: las 3-aminopiridinas de fórmula general



donde Y es el indicado en la columna A, Tabla II, se hacen reaccionar con anhídrido acético siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39, Parte B. Después las acetamidas resultantes se alquilan como reactivos RCl, donde R es el indicado en la columna B, por el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A, y se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 15, Parte B, para dar compuestos de fórmula general



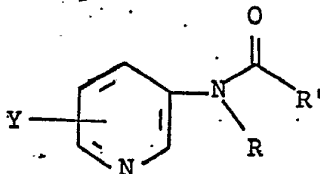
donde Y y R son los indicados en las columnas A y B, respectivamente. Estos compuestos se hacen reaccionar con cloruros de carbamoilo de fórmula



donde R' es el indicado en la columna C, siguiendo el procedi-

1 miento del Ejemplo 1, Parte C, excepto en los Ejemplos 72-75  
donde los productos se obtienen siguiendo el procedimiento  
del Ejemplo 41, Parte D, para dar las correspondientes piri-  
dilureas de fórmula general

5



10

donde Y, R y R' tienen el mismo significado que en las colum-  
nas A, B y C, respectivamente, de la Tabla II.

Además, las nitro-piridilureas (Ejemplo 90 y 91) se  
reducen para dar las correspondientes amino-piridilureas  
(Ejemplos 92 y 93) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46,  
Parte C.

15

20

25

30

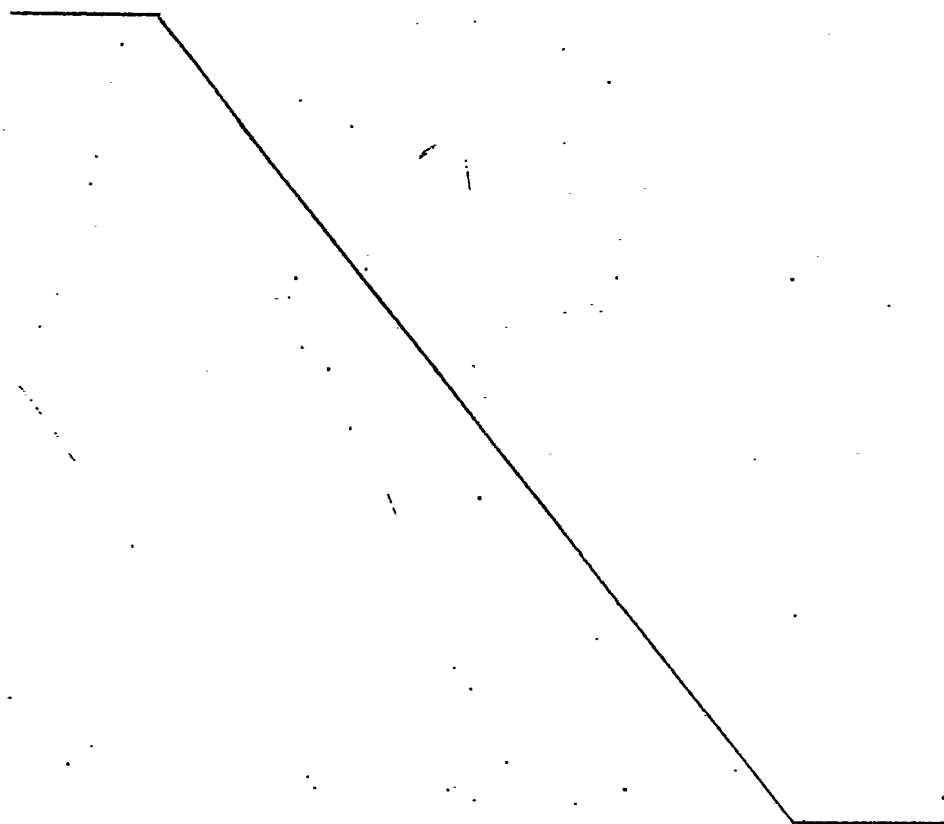


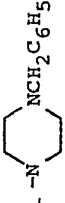









TABLA II

	A	B	C
Ejemplo	Y	R	R'
72	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
73	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
74	4-C H <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
75	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
76	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
77	2-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
78	6-OCH <sub>3</sub>		
79	2-SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
80	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
81	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
82	6-N 	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	
83	6-F	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
84	6-Cl		-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
85	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
86	2-CH <sub>3</sub> , 6-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
87	2,6-di-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
88	2-Cl, 6-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	

1

5

10

15

20

25

30

1

A

Ejemplo

Y

5

72 2-CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF73 4-CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF74 4-C H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF75 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF

10

76 6-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> -CH<sub>2</sub>CF77 2-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF78 6-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF

15

79 2-SCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF80 2-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CF81 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CF82  -CH<sub>2</sub>CF  
CF

20

83 6-F -CH<sub>2</sub>CF84 6-Cl -CH<sub>2</sub>CF85 4-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF

25

86 2-CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF87 2,6-di-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF88 2-Cl, 6-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CF

30

TABLA II

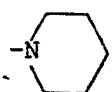
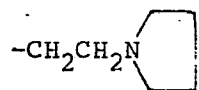
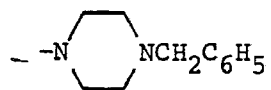

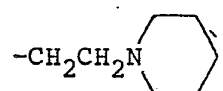
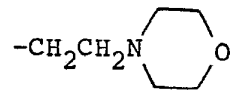

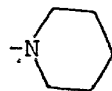
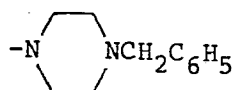


A	B	C
Y	R	R'
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_2$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_2$	$-\text{NCH}_3$   $\text{C}_6\text{H}_5$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_2$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{NCH}_3$  $\text{C}_6\text{H}_5$
		
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
		$-\text{NCH}_3$   $\text{C}_6\text{H}_5$
		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	

TABLA II (continuación)

Ejemplo	A			B		R'
	Y	R	R	R		
89	2,6-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			
90	5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			
91	6-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			
92	5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			
93	6-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(  ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			

1

5

10

15

20

25

30



1

Ejemplo

A

Y

5

89	2,6-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C
90	5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C
91	6-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N( 
92	5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C
93	6-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N( 

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

A	B	C
Y	R	R'
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$	$-\text{NCH}_3$   $\text{C}_6\text{H}_5$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$	$-\text{NCH}_3$   $-\text{C}_6\text{H}_5$

EJEMPLO 94

Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-cloro-4-piridil)urea

A. 4-(2-Dimetilaminoetilamino)-2-cloropiridina

El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36, Parte A, pero empleando 2-cloro-4-nitropiridina en lugar de 2,6-dicloropiridina y omitiendo el disolvente piridina.

B. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-cloro-4-piridil)urea

El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero empleando 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-cloropiridina de la Parte A anterior en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpiridina. El producto funde a 181-186°.

EJEMPLO 95

N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-piridil)urea

A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(4-piridil)acetamida.

El compuesto del título se obtiene siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A, pero empleando N-(4-piridil)acetamida en lugar de N-(5-metil-2-piridil)acetamida.

B. 4-(2-Dimetilaminoetilamino)piridina

Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, Parte B, pero empleando N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4-piridil)acetamida de la Parte A anterior en lugar de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(5-cloro-2-piridil)acetamida. El producto tiene un punto de ebullición de 120-128°/0,7 mm.

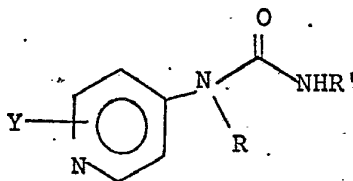
C. N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-piridil)urea

Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedi

1 miento del Ejemplo 12 pero empleando 4-(2-dimetilaminoetilami-  
no)piridina en lugar de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metilpi-  
ridina.

5 EJEMPLOS 96-111

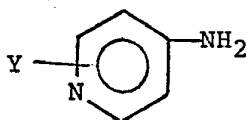
Los compuestos de fórmula general



10

(Ejemplos 96-109) se preparan mediante la siguiente secuen-  
cia de reacciones: las 4-aminopiridinas de fórmula general

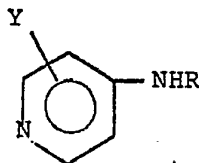
15



20

donde Y es el indicado en la columna A, Tabla III, se hacen  
reaccionar con anhídrido acético siguiendo el procedimiento  
del Ejemplo 39, Parte B. Después las acetamidas resultantes  
son alquiladas con los reactivos RCl, donde R es el indicado  
en la columna B, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13,  
Parte A, y se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 15,  
Parte B, para dar compuestos de fórmula general

25

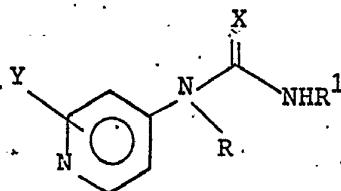


30

donde Y y R tienen el significado dado en las columnas A y B,  
respectivamente. Estos compuestos se hacen reaccionar con un

1 isocianato o un isotiocianato,  $R'N=C=X$ , donde R' y X están  
indicados en la columna C, siguiendo el procedimiento del  
Ejemplo 1, Parte C, para dar las correspondientes piridil-  
ur4as de fórmula general

5



10 donde Y, R, R<sup>1</sup> y X tienen el mismo significado que en las  
columnas A, B y C, respectivamente, de la Tabla III.

Además, las nitro-piridilureas (Ejemplos 108 y 109) son  
reducidas para dar las correspondientes amino-piridilureas  
(Ejemplos 110 y 111); siguiendo el procedimiento del Ejemplo  
15 46, Parte C.


20

25

30

TABLA III

C

Ejemplo	A	Y	R	R'	X
96	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
97	3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
98	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		0
99	3-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
100	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	S
101	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0
102	3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
103	2-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
104	2,6-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	S
105	2,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0
106	2-CF <sub>3</sub> , 3,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
107	2-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 3,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	S
108	2-Cl, 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
109	2-Cl, 5-NO <sub>2</sub> , 6-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
110	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0
111	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub> , 6-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0

1

5

10

15

20

25

80

1

5

10

15

20

25

30


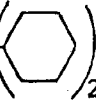

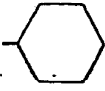



	A	B
Ejemplo	Y	R
96	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
97	3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>
98	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
99	3-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
100	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>
101	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 
102	3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 
103	2-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
104	2,6-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>
105	2,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
106	2-CF <sub>3</sub> , 3,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 
107	2-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 3,5-di-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
108	2-Cl, 5-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
109	2-Cl, 5-NO <sub>2</sub> , 6-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
110	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
111	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub> , 6-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

TABLA III

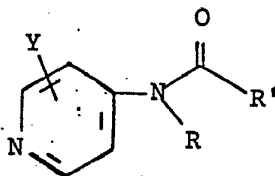
B	C	R	R'	X
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$		0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	0
		$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	S
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	S
		$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0
Cl		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_3$	S
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
$\text{H}_2\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	0
$\text{I}_2\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0

1

EJEMPLOS 112-125

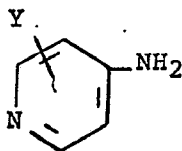
Los compuestos de fórmula general

5



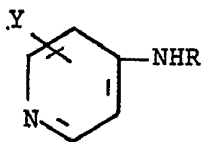
(Ejemplos 112-123) se preparan mediante la siguiente secuencia de reacciones: las 4-aminopiridinas de fórmula general

10



15 donde Y es el indicado en la columna A, Tabla IV, se hacen reaccionar con anhídrido acético siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47, Parte B. Las acetamidas resultantes se alquilan después con los reactivos RCl, donde R es el indicado en la columna B, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, Parte A y después se hidrolizan por el procedimiento del Ejemplo 15, Parte B, para dar compuestos de fórmula general

20



25

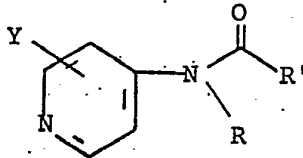
donde Y y R son los indicados en las columnas A y B, respectivamente. Estos compuestos se hacen reaccionar con cloruros de carbamoilo

30



donde R' es el indicado en la columna C, siguiendo el proce-

1 dimiento del Ejemplo 1, Parte C, excepto en los Ejemplos  
112-114 donde los productos se obtienen siguiendo el proce-  
5 dimiento del Ejemplo 41, Parte D, para dar las correspondien-  
tes piridilureas de fórmula general



10 donde Y, R y R' tienen el mismo significado que en las co-  
lumnas A, B y C, respectivamente, de la Tabla IV.












Además, las nitro-piridilureas (Ejemplos 122-123)  
se reducen para dar las correspondientes amino-piridilureas  
15 (Ejemplos 124 y 125) siguiendo el procedimiento del Ejemplo  
46, Parte C.

20

25

30

TABLA IV

Ejemplo	A	B	C
	Y	R	R'
112	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
113	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
114	2-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N 
115	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
116	2-N 	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
117	2-N 	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
118	2,6-di-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	-N 
119	2,6-di-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-N  NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
120	2-Cl, 6-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
121	2,6-di-CH <sub>3</sub> , 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
122	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N 
123	2-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
124	3-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N 
125	2-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

1

5

10

15

20

25

30

1

A

Ejemplo

Y

5

112 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C113 2-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C114 2-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C

10

115 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)116 2-N  -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C117 2-N  -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C


15

118 2,6-di-CH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N 119 2,6-di-OCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
|  
CH<sub>3</sub>120 2-Cl, 6-CF<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N 

20

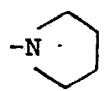

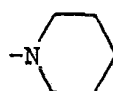
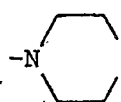

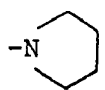
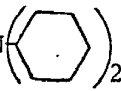

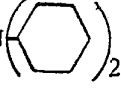
121 2,6-di-CH<sub>3</sub>, 3-Cl -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C122 3-NO<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)123 2-NO<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N 

25

124 3-NH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)125 2-NH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N 

30

TABLA IV

A	B	C
Y	R	R'
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}\{\text{CH}(\text{CH}_3)_2\}_3$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{NCH}_3$   $\text{C}_6\text{H}_5$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	
	$-\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$   $\text{CH}_3$	$-\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
I-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{NCH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

EJEMPLOS 126-167

Los siguientes compuestos se preparan por los métodos y procedimientos descritos en la descripción general y en los ejemplos específicos.

5	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>
	126	Hemihidrato de N-metil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)tiourea, p.f. 63-65°
	127	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-quinolil)urea, p.f. 143-144°
10	128	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-cloro-2-piridil)urea, p.f. 135,5-137°
	129	N,N-Dimetil-N'-2-{N-(2-hidroxietil)-N-metilamino}etil-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.e. 162-165°/0,5 mm
15	130	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-trifluormetil-6-metil-2-piridil)urea, p.f. 152-154°
	131	Hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metoxi-2-piridil)urea, p.f. 138-140°
20	132	Hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metiltio-2-piridil)urea, p.f. 148-150°
	133	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-trifluormetil-2-piridil)urea, p.e. 105-108°/0,15 mm
25	134	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilamino-2-piridil)urea, p.f. 143-145°
	135	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-nitro-2-piridil)urea, p.f. 188-189°
	136	Dihidrato de N-(2-hidroxietil)-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 177-179°
30	137	Sesterhidrato de dihidrocloruro de N-metil-N-fenil-

	Ejemplo	Compuesto
1	137	N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil) urea, p.f. 215-218°
5	138	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-[4-(t-butoxicarbonil)-6-cloro-2-piridil] urea, p.f. 175-177°
	139	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metilsulfonil-2-piridil) urea, p.e. 203-206°/0,01 mm
10	140	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-trifluorometil-6-cloro-2-piridil) urea, p.f. 184-186°
	141	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-trifluorometil-6-metilamino-2-piridil) urea, p.f. 101-103°
	142	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-trifluormetil-2-piridil) urea, p.f. 164-166°
15	143	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-trifluormetil-6-metil-2-piridil) urea, p.f. 152-154°
	144	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-metil-5-ciano-6-cloro-2-piridil) urea, p.f. 143,5-145,5°
20	145	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-ciano-4-metil-6-cloro-2-piridil) urea, p.f. 213-214,5°
	146	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-4-metil-6-cloro-2-piridil) urea, p.f. 172-175°
25	147	N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(5-metil-2-piridil) urea, p.e. 140°/0,05 mm
30	148	N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(5-cloro-2-piridil) urea, p.e. 147°/0,1 mm

1	Ejemplo	Compuesto
5	149	Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-isopropilbencil-aminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 203-204°
5	150	Hidrato de hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-isopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 128-130°
10	151	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(5-cloro-4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 164-166°
15	152	N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 88-89°
15	153	N,N-Dimetil-N'-(2-di-n-propilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.e. 142-145°/0,4 mm
15	154	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-benciloxi-2-piridil)urea, p.f. 137-138,5°
20	155	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-hidroxi-2-piridil)urea, p.f. 115-117°
20	156	N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(6-amino-2-piridil)urea, p.f. 86-88°
25	157	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(6-cloro-2-piridil)urea, p.f. 143,5-145,5°
25	158	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-metil-6-cloro-2-piridil)urea, p.f. 144-145,5°
30	159	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-2-piridil)urea, p.f. 133-136°
30	160	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-metil-6-amino-2-piridil)urea, p.f. 100-102°
30	161	N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilamino-2-metilpropil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.f. 69-71°

1	Ejemplo	Compuesto
	162	N,N-Dimetil-N'-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)urea, p.e. 131-133°/0,5 mm
	163	N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-piridil)tiourea, p.e. 189-192°/0,5 mm
5	164	Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-etil-2-piridil)urea, p.f. 159,5-161,5°
	165	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-t-butil-2-piridil)urea, p.f. 183-184,5°
10	166	Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-piridil)urea, p.f. 142-144°
	167	Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-cloro-4-piridil)urea, p.f. 181-186°.

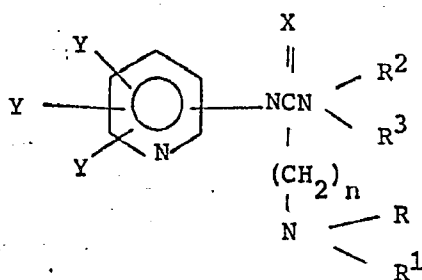
15

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de nuevos derivados de piridil ureas de fórmula

20



25

donde n es un número entero de 2 a 6 y hasta 4 átomos de hidrógeno en la cadena alquilénica (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> pueden estar sustituidos por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos

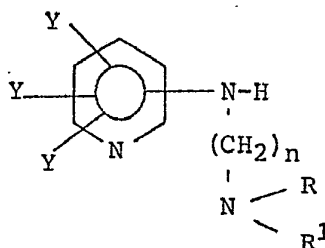
30

1 de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el  
anillo, alcoxialquilo donde el grupo alcoxi contiene de 1  
a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo contiene de 1 a 4  
átomos de carbono, alquil(inferior)carboniloxialquilo; hi-  
5 droxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1  
a 3 átomos de carbono,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , donde m  
es 0, 2 o 3 y  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son iguales o diferentes y repré-  
sentan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo,  
10 fenilo sustituido donde el sustituyente es alquilo de 1 a  
3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, ha-  
lógeno o haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

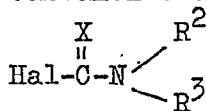
o dos de los sustituyentes R enlazados al mismo  
átomo de nitrógeno están unidos para formar un anillo de 5  
15 o 6 miembros que opcionalmente contiene hasta 2 heteroáto-  
mos adicionales seleccionados entre O, S o  $\text{N-R}^6$ , donde  $\text{R}^6$   
es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralqui-  
lo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de car-  
bono;

20 los sustituyentes Y son iguales o diferentes y re-  
presentan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  
fenilo, hidroxilo, halógeno,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$  donde m es 0-3 y  
25  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno,  
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo donde el gru-  
po alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; haloalquilo  
de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbo-  
no, aralcoxi donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos  
de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsul-  
30 fonilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, nitro, alcoxi(in-

1 ferior)carbonilo donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 5  
átomos de carbono, carbamoilo, morfolino o piperidino;  
o dos sustituyentes y están unidos para formar un  
anillo bencénico que junto con el núcleo de piridilo forma  
5 un sistema cíclico de quinoleína;  
X es oxígeno o azufre;  
y los derivados de amonio cuaternario o los N-  
óxidos del mismo y sus sales de adición de ácido farmacéuti-  
camente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer  
10 reaccionar un compuesto de fórmula



15 con un haluro de carbamoilo de fórmula



donde n, Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado dado ante-  
riormente.

20 2. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDIL  
UREAS.

25

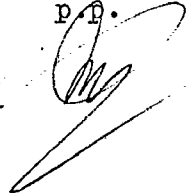
30

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y  
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 noviembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P. P.



5

10

15

20

25

30