



ESPAÑA

19	ES	11	456902	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

Réf. 165 V

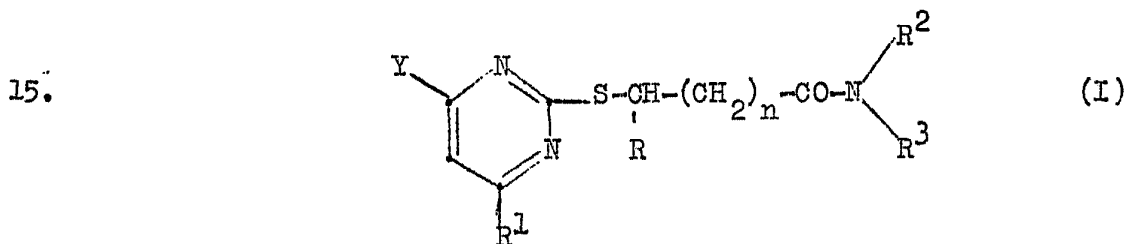
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
No.21.317 A/76	17 Marzo 1976	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE D... QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AGAK	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS (2-PIRIMIDINILTIO) ALCANOICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		29 NOV. 1977
LPB Istituto Farmaceutico S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Dei Lavoratori, 54 - 20092 Cinisello Balsamo (MI) - Italia		
72 INVENTOR (ES)		
Prof.Giovanni Scolastico e Dr.Giovanni Tronconi.		
73 TITULAR (ES)		
LPB Istituto Farmaceutico S.p.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

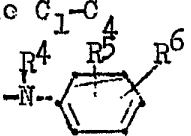

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un método para la preparación de amidas de ácidos (2-pirimidiniltio)alcanoicos dotadas de actividad antilipémica.

5. Los ácidos (2-pirimidiniltio)alcanoicos, sus ésteres, amidas e hidrazidas, se describen en la patente estadounidense 3.814.761, con referencia a un efecto antilipémico. Las amidas substituidas que constituyen el objeto de esta solicitud, estructuralmente nuevas, resultan no obstante menos tóxicas, a igual actividad, que los compuestos descritos en la patente citada. Las amidas del presente invento corresponden a la fórmula general (I)



en la que

- Y representa halógeno;
20. R representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- R<sup>1</sup> representa halógeno; un radical 
- en donde R<sup>4</sup>=H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mientras R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o distintos, representan H, halógeno, metilo o metoxilo);
25. un radical bencilamínico; un radical  -N-CH(R<sup>7</sup>)-CH<sub>2</sub>OH (en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, que pueden

ser iguales o distintos, representan H o alquilo de  $C_1-C_4$ );

n representa 0, 1 o 2;

$R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o distintos, repre-

5.

sentan radicales alquílicos o alquenílicos de  $C_1-C_{10}$ , de cadena lineal o ramificada, radicales cicloalquílicos; radicales hidroxialquílicos o mercaptoalquílicos de  $C_2-C_5$ , de cadena lineal o ramificada; o junto con N,

10.

forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo eventualmente un eteroátomo adicional, mientras que  $R^2$  puede representar también hidrógeno.

Según el invento se prefieren, particularmente,

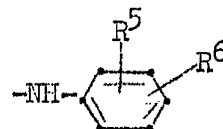
15.

los compuestos de la fórmula (I) en la que:

Y representa cloro;

R representa hidrógeno;

$R^1$  representa un radical



(en donde  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado antes indicado), o un radical bencilamínico;

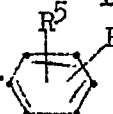
20.

n = 0;

$R^2$  y  $R^3$  que pueden ser iguales o distintos, representan radicales alquílicos o alquenílicos de  $C_1-C_{10}$ , de cadena lineal o ramificada;

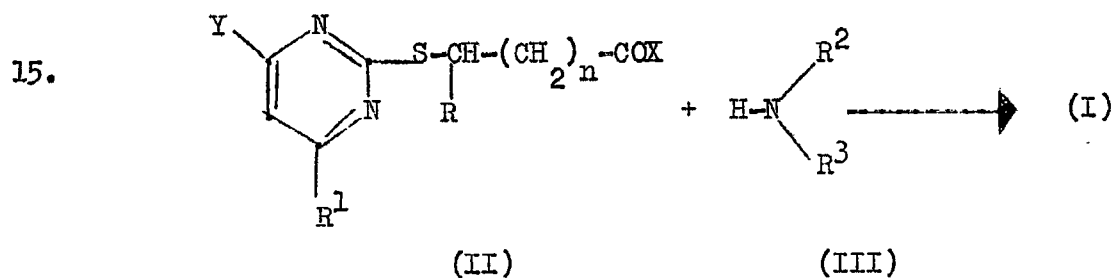
25.

radicales hidroxialquílicos o mercaptoalquílicos de  $C_2-C_5$ , de cadena lineal o ramificada, mientras que  $R^2$  puede representar también hidrógeno.

Ejemplos no limitativos de  $R^1$  son los radicales correspondientes a las aminas siguientes: ani-  
 $\text{-NH-}$   lina, 2,3-xilidina, 4-cloroanilina, 4-metoxianilina, 2,4,6-  
 5. -trimetil-anilina, 3,4-dicloroanilina, 4-fluoroanilina, 3-trifluorometilanilina, 4-fenilanilina; el radical benci-  
 lamínico; los grupos  $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; y simi-  
 lares.

10. Según el invento, los compuestos (I) pueden pre-  
 pararse haciendo reaccionar los derivados activados de  
 los ácidos (II) correspondientes con la amina de la fór-  
 mula general (III), según el esquema A:

Esquema A



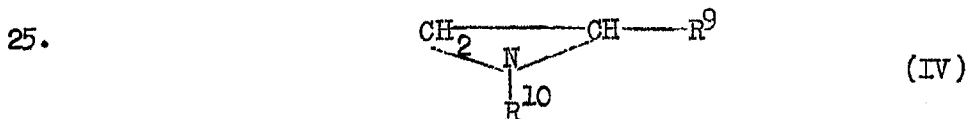
en donde  
 20. Y, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y n tienen el significado antes indi-  
 cado, mientras que X representa halógeno (de preferencia  
 cloro) o el radical  $\text{O-CO-OC}_2\text{H}_5$ . Cuando (II) representa  
 un cloruro acílico (X = Cl), este último se obtiene por  
 tratamiento del ácido (2-pirimidiniltio)-alcanoico co-  
 25. rrespondiente con  $\text{SOCl}_2$  o cloruro de oxalilo en solución  
 bencénica; no es preciso aislar el compuesto (II) así  
 obtenido, que se trata directamente con la amina (III),

eventualmente en presencia de bases terciarias. Cuando por el contrario los compuestos (II) son anhídridos mixtos ( $X = O-CO-OC_2H_5$ ), se procede a su preparación mediante tratamiento de los ácidos (2-pirimidiniltio)alcanoicos correspondientes con clorocarbonato de etilo en presencia de una base terciaria (de preferencia trietilamina), en disolventes como tetrahidrofurano, cloroformo o acetona; si bien en este caso el compuesto (II) puede no aislarse y ser transformado directamente en el producto final (1) mediante reacción con la amina (III) deseada.

Alternativamente, los compuestos (I) se pueden preparar tratando directamente los ácidos (2-pirimidiniltio)alcanoicos correspondientes con dos moles de amina (III), dos moles de trietilamina y dos moles de  $BF_3$ -otolato, en solución bencénica o toluénica, en reflujo, anhidrificando el disolvente sobre  $MgSO_4$ , según la técnica descrita por J. Tani, J. Dine e I. Inoué en *Synthesis*, 714, 1975.

En el caso particular en donde el grupo

$\begin{matrix} & R^2 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^3 \end{matrix}$  en los compuestos de la fórmula (I), represente un radical beta-hidroxi alquilamínico, la preparación puede efectuarse haciendo reaccionar los ácidos correspondientes con aziridina de la fórmula general (IV)



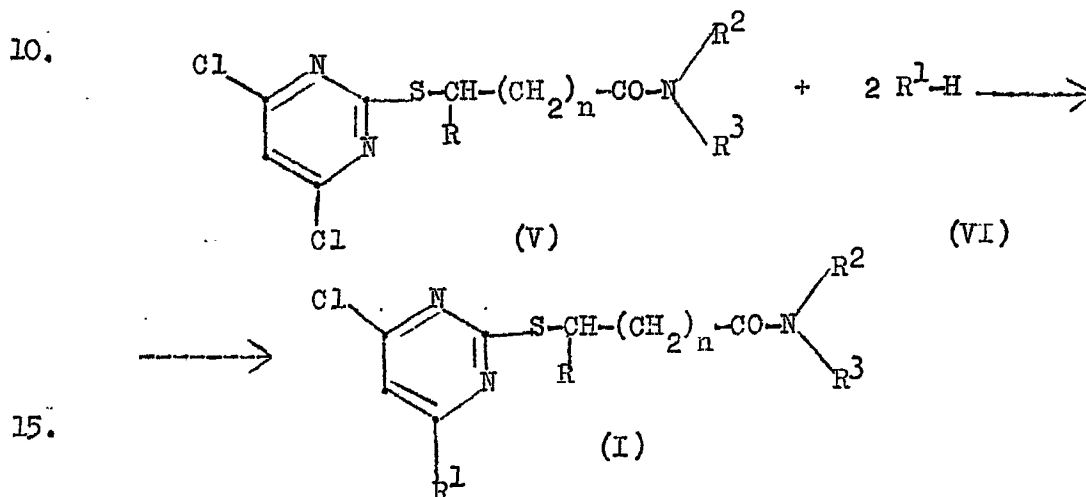
en la que

$R^9$  y  $R^{10}$  representan átomos de hidrógeno o

grupos alquílicos de  $C_1-C_3$ , y  $R^{10}$  puede significar también  $CH_2CH_2OH$ .

5. Los compuestos (I) en los que Y representa cloro, mientras que  $R^1$  tiene un significado distinto de halógeno, se pueden obtener, según el invento, tratando las amidas de ácidos (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)alcanoicos (V) con dos equivalentes de una amina (VI), en fusión, según el esquema B:

Esquema B



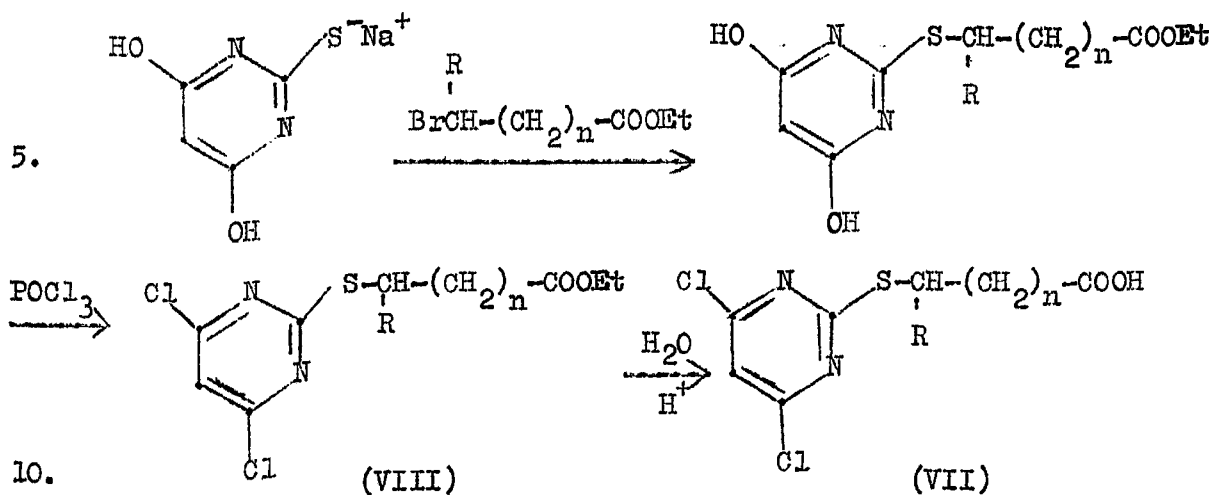
en donde

20.  $R$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, mientras que  $R^1$  tiene el significado antes expuesto exceptuando el halógeno.

25. A su vez, los ácidos (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)alcanoicos de la fórmula general (VII) se pueden preparar mediante hidrólisis ácida de los ésteres correspondientes (VIII), accesibles por ejemplo según el método descrito en la patente estadounidense 3.814.761 para la condensación del mobarbiturato de sodio con

bromoésteres (IX) y reacción subsiguiente con  $\text{POCl}_3$ , según es esquema C:

Esquema C



en donde

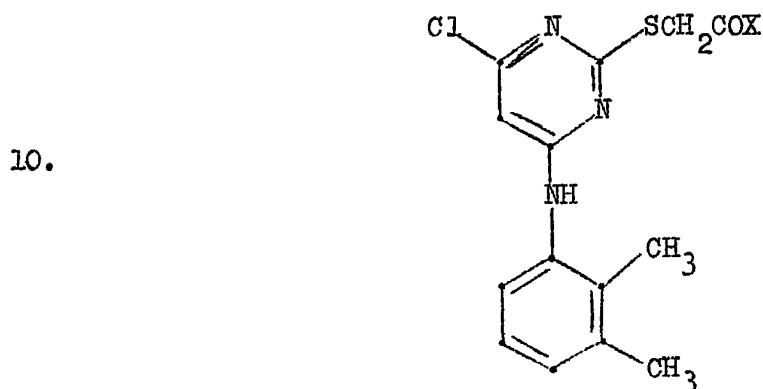
R y n tienen los significados antes indicados, mientras que Et representa un radical etílico.

15. Los compuestos de este invento son todos ellos netamente menos tóxicos que el correspondiente ácido libre. Por ejemplo, la [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]-(N-beta-hidroxi)acetamida suministrada a dosis simple por vía oral al ratón no determina la muerte de ningún animal ni la aparición de fenómenos tóxicos con la dosis que corresponde a la  $\text{DL}_{100}$  en el caso del ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]-acético correspondiente.

25. En particular, la [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]-(N-beta-hidroxi)acetamida a 5 g/kg/os no determina la muerte de ningún animal en la rata o el

5. ratón, macho o hembra, mientras que el ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]-acético suministrado por vía oral presenta en el ratón macho una  $DL_{50}$  de 1600 mg/kg (1260-2032) y en la hembra una  $DL_{50}$  de 1155 mg/kg (970-1374), calculado según Litchfield y Wilcoxon.

De modo análogo, los compuestos correspondientes a la fórmula general



15. en donde

X es :  $-N(CH_2CH_2OH)_2$ ;  $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$ ;  
 $-NH(CH_2CH_2CH_2CH_2OH)$ ;  $-NHCH(CH_3)CH_2OH$ ;  
 $-NH(CH_2CH_3)$ ;  $-NH(CH_2CH_2CH_3)$ ;  $-NH(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)$ ;  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,

20. no determinan a 5 g/kg/os la muerte de ningún animal. Investigaciones toxicológicas a medio plano muestran que a igual dosis la [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]-(N-beta-hidroxietil)acetamida es menos tóxica que el ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]acético, particularmente a nivel hepático.
25. La notable disminución de toxicidad puesta de relieve por los compuestos de este invento, particularmente los que contienen cadenas alquílicas o hidroxialquílicas de hasta 4 áto-

mos de carbono, no lleva aparejada ninguna disminución de la actividad, siempre con referencia al ácido libre. Estos compuestos reducen la concentración de triglicéridos y colesterol en el suero sanguíneo de ratas normales o de ratas tratadas con dieta hipercolesterolemizante. En particular con la prueba de Buchanan (el farmaco se suministra a la rata normal durante 4 días y el análisis del colesterol sérico se establece al quinto día) son considerados activos los compuestos que rebajan el colesterol sérico en por lo menos el 20% con una dosis de 400 mg/kg; un farmaco estándar, representado por el Clofibrato, a la dosis de 200 mg/kg reduce en el 20% el nivel del colesterol sérico. Con esta prueba al variar X se obtienen los resultados siguientes:

15.	X	dosis: mg/kg	% de disminución del nivel de colesterol sérico
	OH	50	30,28
	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	56	30,70
	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	64	28,70
20.	NHCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	59	31,20
	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	58	35,00
	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	54	24,20
	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	54	15,00
	NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	56	21,00
25.	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	50	15,00
	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	50	19,00

En el curso sanguíneo de ratas normales o en dieta hipercolesterolemizante tratadas con [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-beta-hidroxietyl)-acetamida,

no aparecen esteroides anormales o eventualmente derivados de la vía de síntesis del colesterol. Se puede utilizar de 10 a 200 mg de principio activo como dosis simple. Las formas farmacéuticas útiles pueden ser:

5. - cápsulas: composición por 100 mg
- |   |    |    |
|---|----|----|
| [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxi-etil)acetamida | 50 | mg |
| lactosa   | 49 | mg |
| estearato de magnesio   | 1  | mg |
10. - comprimidos: composición para 100 mg
- |   |    |    |
|---|----|----|
| [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxi-etil)acetamida | 50 | mg |
| amido   | 27 | mg |
| lactosa   | 18 | mg |
| talco   | 4  | mg |
| estearato de magnesio   | 1  | mg |
- 15.

Los datos analíticos de los compuestos descritos en los ejemplos se resumen en la Tabla I de la página 16.

20. EJEMPLO 1

[4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxi-etil)acetamida

25. A la suspensión de ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]acético (60 g) en cloroformo (1200 cc) se instila, a la temperatura del ambiente, etilenimina (5,4 cc) en cloroformo (60 cc) y se le calienta hasta ebullición durante 4 horas la solución obtenida. Se enfría a la temperatura del ambiente. se adicionan otros 2,7 cc de

- etilenimina en cloroformo (30 cc) y se calienta en reflujo todavía durante 4 horas. Después de una ulterior adición de 1,35cc de etilenimina en cloroformo (15 cc) y un nuevo calentamiento en ebullición durante 4 horas, se concentra hasta volumen reducido (300 cc). Se filtra el sólido precipitado que se cristaliza sucesivamente en acetona. Se obtienen 40 g de [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxietyl)acetamida. Punto de fusión 150-151°C.
5. Con este método se preparan los compuestos siguientes:
10. EJEMPLO 2: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N,N-bis-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 166-167°C (acetona)
15. EJEMPLO 3: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]N- $\alpha$ -metil-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 170-172°C (acetona)
- EJEMPLO 4: [4-cloro-6-(p-cloroanilino)-2-pirimidiniltio] (N-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 145-147°C (etanol/agua)
20. EJEMPLO 5: (4-cloro-6-bencilamino-2-pirimidiniltio) (N-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 117-119°C (etanol/agua)
- EJEMPLO 6: (4-cloro-6-anilino-2-pirimidiniltio)(N-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 136-138°C (etanol/agua)
25. EJEMPLO 7: [4-cloro-6-(p-metoxianilino)-2-pirimidiniltio] (N-beta-hidroxietyl)acetamida, punto de fusión 119-121°C (etanol/agua).
- EJEMPLO 8: a) [4-cloro-6-(N-metil-N-beta-hidroxietylaminio)-2-pirimidiniltio]acetato de etilo

- La mezcla de (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)acetato de etilo (16 g), carbonato sódico anhidro (3,7 g), N-metilamino-etanol (5,9 cc) en etanol (100 cc) se calienta hasta ebullición, bajo agitación, durante 16 horas. Se filtra y al filtrado se adiciona agua hasta que se inicia la precipitación (400 cc). Se deja en reposo durante 60 minutos a 0°C. Se filtra el sólido precipitado que se recristaliza en etanol/agua. Se obtienen 13 g de [4-cloro-6-(N-metil-N-beta-hidroxi-etilamino)-2-pirimidiniltio]acetato de etilo. Punto de fusión 73-74°C.
- 5.
- 10.

b) Acido [4-cloro-6-(N-metil-N-beta-hidroxi-etilamino)-2-pirimidiniltio]acético

- La solución de 5,6 g del éster antes descrito en 30 cc de etanol, adicionada con 0,7 g de NaOH en 8 cc de agua, se hierve durante dos minutos, luego se diluye con 160 cc de agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica con 17,6 cc de HCl 1N y se evapora hasta sequedad. Con la cristalización del residuo en unos 60 cc de acetona se obtienen 4 g del ácido deseado. Punto de fusión 188-190°C.
- 15.
- 20.

c) [4-cloro-6-(N-metil-N-beta-hidroxi-etilamino)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxi-etil)acetamida.

- Operando según el ejemplo 1, por reacción de etilenimina con ácido [4-cloro-6-(N-metil-N-beta-hidroxi-etilamino)-2-pirimidiniltio]acético, se obtiene con buen rendimiento la N-beta-hidroxi-etilamida correspondiente. Punto de fusión 119-121°C (acetato de etilo).
- 25.

EJEMPLO 9: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio-(N-beta-hidroxi-etil)acetamida

- A la solución de ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]acético (85 g), trietilamina (45 cc), en cloroformo anhidro (750 cc), enfriada a -5° se instilan, bajo agitación, 35 cc de clorocarbonato de etilo y, sucesivamente, 22 cc de etanolamina, manteniendo la temperatura por debajo de +10°C. Se lava la mezcla de reacción con agua (350 cc), se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se lava el residuo con benzol (500 cc) y sucesivamente se cristaliza en acetona.
5. Se obtienen 55 g de [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio](N-beta-hidroxi-etil)-acetamida, idéntica al compuesto preparado según el ejemplo 1.

Con este método se preparan los compuestos siguientes:

15. EJEMPLO 10: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-etil)acetamida, punto de fusión 191-192°C (acetona).
20. EJEMPLO 11: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-n-propil)acetamida, punto de fusión 146-148°C (benceno).
- EJEMPLO 12: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-i-propil)acetamida, punto de fusión 156-158°C (benceno).
25. EJEMPLO 13: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-n-butil)acetamida, punto de fusión 137-139°C (éter etílico).
- EJEMPLO 14: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-n-exil)acetamida, punto de fusión 116-118°C (benceno-hexano).

- EJEMPLO 15: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-n-octil)acetamida, punto de fusión 144-146°C  
(benceno).
5. EJEMPLO 16: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-alil)acetamida, punto de fusión 143-145°C  
(benceno/hexano).
- EJEMPLO 17: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-ciclohexil)acetamida, punto de fusión  
156-158°C (acetona).
10. EJEMPLO 18: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N,N-dietyl)acetamida, punto de fusión  
104-106°C (acetato de etilo/hexano).
- EJEMPLO 19: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-beta-tioletil)acetamida, punto de fusión  
117-119°C (acetato de etilo/hexano).
15. EJEMPLO 20: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-morfolino)acetamida, punto de fusión  
106-108°C (acetato de etilo/hexano).
- EJEMPLO 21: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-piperidino)acetamida, punto de fusión  
113-115°C (cloruro de metileno/hexano).
20. EJEMPLO 22: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-3-hidroxiopropil)acetamida, punto de fusión  
122-124°C (acetato de etilo).
- EJEMPLO 23: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-4-hidroxiutil)acetamida, punto de fusión  
84-86°C (acetato de etilo).
- 25.

Siempre según el método descrito en el ejemplo 9 se preparan además los compuestos de los ejemplos

2-7.

EJEMPLO 24: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio]  
(N-n-butil)acetamida.

5. La mezcla de ácido [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-  
-2-pirimidiniltio]acético (1,6 g), trietilamina (1,4 cc),  
n-butilamina (730 mg), trifluoruro de boro-eterato al  
47% (2,68 cc), en benceno anhidro (70 cc), se calienta  
en ebullición durante 24 horas. El disolvente de reacción  
se deshidrata haciéndolo pasar por un extractor Soxhlet con  
10. teniendo sulfato de magnesio. Se lava la mezcla de reac-  
ción con NaOH al 10%, luego con ácido clorhídrico y por  
último con agua hasta neutralidad. Se anhidrifica sobre  
sulfato sódico y se evapora el disolvente bajo vacío. El  
compuesto obtenido es idéntico al del ejemplo 13.

15. EJEMPLO 25: a) Acido (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)acético

- La solución del éster etílico del ácido (4,6-  
-dicloro-2-pirimidiniltio)acético (4 g) en una mezcla de  
ácido acético glacial (40 cc) y HCl al 37% (8 cc) se ca-  
lienta en ebullición durante tres horas. Después del en-  
friamiento a 0°C se adiciona agua y hielo y se filtra el  
20. sólido precipitado. Este último se purifica extrayendo  
con éter la solución acuosa de su sal sódica que por últi-  
mo se acidifica para filtrar nuevamente el ácido que se  
lava con agua hasta neutralidad y se seca bajo vacío sobre  
25.  $P_2O_5$ . Por cristalización en cloroformo se obtienen 2,5 g  
de ácido (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)acético. Punto de  
fusión 120-122°C.

b) (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)(N-beta-hidroxi-  
etil)acetamida

- A la suspensión de ácido (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)acético (2,390 g) en benceno anhidro (24 cc) se instila, a la temperatura del ambiente 1,27 cc de cloruro de oxalilo en benceno anhidro (6 cc). Se calienta, bajo agitación, la mezcla de reacción a 40°C durante 30 minutos, luego se mantiene a 60°C durante otros 10 minutos. Se evapora el disolvente bajo vacío con lo que se obtiene un residuo oleoso que se recoge con cloroformo anhidro (50 cc); se adiciona la solución clorofórmica, gota a gota, a una solución de etanolamina (1,1 cc) en cloroformo anhidro (40 cc), manteniendo la temperatura a alrededor de 15°C. Se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 60 minutos, luego se filtra el sólido separado. Se evapora el filtrado bajo vacío obteniéndose un residuo que se cristaliza en acetato de etilo/hexano (1,5 g). Punto de fusión 95-96°C.
- 5.
- 10.
- 15.

Con el mismo método se prepara:

- EJEMPLO 26: (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)(N-beta-tioetil)acetamida, punto de fusión 88-90°C (acetato de etilo/hexano).
- 20.
- EJEMPLO 27: (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)(N-butil)acetamida, punto de fusión 109-111°C (acetato de etilo/hexano).
- EJEMPLO 28: [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-beta-hidroxietil)acetamida.
- 25.

Una mezcla de (4,6-dicloro-2-pirimidiniltio)(N-beta-hidroxietil)acetamida, obtenida según el ejemplo 25, (0,490 g) y 2,3-dimetilanilina (0,434 cc) se calienta hasta fusión sumergiéndola en un baño de aceite (T=110°C)

durante 10 minutos. El residuo sólido así obtenido se enfría y se cristaliza en acetona, lo que dá 0,400 g de [4-cloro-6-(2,3-xilidina)-2-pirimidiniltio] (N-beta-hidroxi-etil)acetamida, idéntica a la preparada según el ejemplo

5. 1.

Con el mismo método se repreparen además los compuestos de los ejemplos 2 a 7 y 10 a 23.

T A B L A

Ej. Nº	Fórmula	%C		%H		%N	
		Calc.	hallado	Calc.	hallado	Calc.	hallado.
1	$C_{16}H_{19}ClN_4O_2S$	52,36	52,43	5,22	5,20	15,28	15,31
2	$C_{18}H_{23}ClN_4O_3S$	52,59	52,37	5,64	5,48	13,64	13,53
3	$C_{17}H_{21}ClN_4O_2S$	53,58	53,39	5,56	5,42	14,72	14,69
4	$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_2S$	45,03	44,95	3,78	3,80	15,02	15,07
5	$C_{15}H_{17}ClN_4O_2S$	51,04	50,87	4,86	4,97	15,89	15,75
6	$C_{14}H_{15}ClN_4O_2S$	49,61	49,50	4,46	4,64	16,54	16,45
7	$C_{15}H_{17}ClN_4O_3S$	48,82	48,95	4,65	4,64	15,20	15,12
8a	$C_{11}H_{16}ClN_3O_3S$	43,18	43,20	5,28	5,38	13,75	13,68
8b	$C_9H_{12}ClN_3O_3S$	38,90	39,05	4,36	4,30	15,14	15,10
8c	$C_{11}H_{17}ClN_4O_3S$	41,19	41,25	5,34	5,40	17,46	17,40
10	$C_{16}H_{19}ClN_4OS$	54,75	54,61	5,46	5,50	15,98	15,87
11	$C_{17}H_{21}ClN_4OS$	55,93	55,75	5,80	5,60	15,36	15,47
12	$C_{17}H_{21}ClN_4OS$	55,93	56,06	5,80	5,96	15,36	15,24
13	$C_{18}H_{23}ClN_4OS$	57,03	56,90	6,12	6,15	14,79	14,70
14	$C_{20}H_{27}ClN_4OS$	59,00	59,15	6,69	6,52	13,77	13,80
15	$C_{22}H_{31}ClN_4OS$	60,71	60,85	7,23	7,35	12,89	12,78
16.	$C_{17}H_{19}ClN_4OS$	56,24	56,35	5,28	5,25	15,45	15,47
17	$C_{20}H_{25}ClN_4OS$	59,30	59,43	6,23	6,35	13,84	13,72
18	$C_{18}H_{23}ClN_4OS$	57,03	57,29	6,12	6,07	14,79	14,68
19	$C_{16}H_{19}ClN_4OS_2$	50,16	50,25	5,00	5,05	14,64	14,51

T A B L A (Continuación)

Ej. N <sup>o</sup>	Fórmula	%C		%H		%N	
		Calc. hallado	Calc. hallado	Calc. hallado	Calc. hallado	Calc. hallado	Calc. hallado
20	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	55,00	55,05	5,39	5,48	14,27	14,13
21	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> OS	58,35	58,20	5,93	5,83	14,34	14,27
22	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	53,58	53,48	5,56	5,45	14,72	14,70
23	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	54,72	54,68	5,87	5,75	14,19	14,25
25a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	30,12	30,20	1,68	1,69	11,72	11,61
25b	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	34,03	34,12	3,19	3,22	14,90	14,85
26	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	32,20	32,30	3,02	3,06	14,10	14,20
27	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS	40,80	40,91	4,46	4,42	14,29	14,29

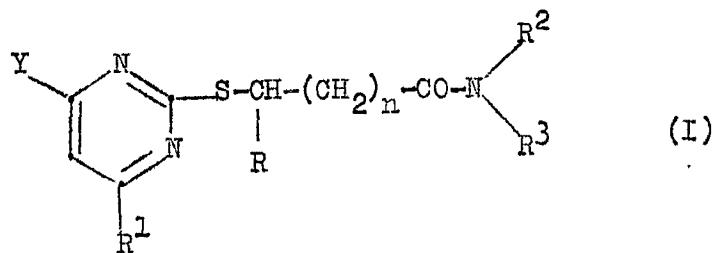
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana n<sup>o</sup> 21317A/76 del 17 de Marzo de 1976.

15.

1. Procedimiento para la preparación de amidas de ácidos (2-pirimidiniltio)alcanoicos, de la fórmula general (I)

20.

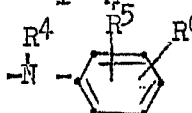


en donde

Y representa halógeno;

R representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25.

R<sup>1</sup> representa halógeno; un radical 

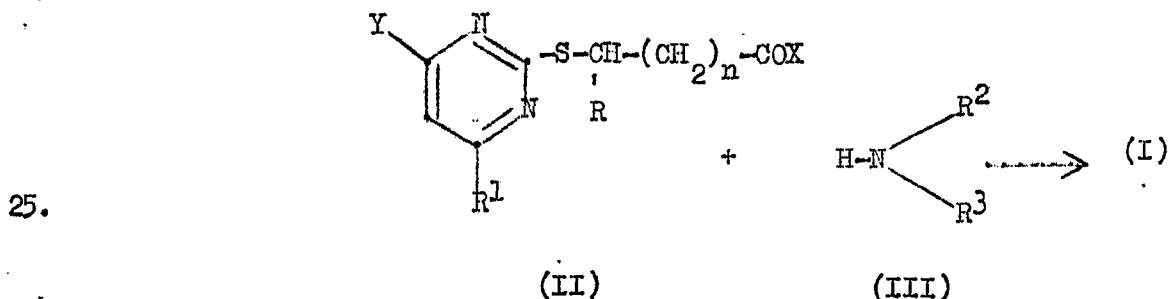
(en donde  $R^4 = H$  o alquilo de  $C_1-C_4$ , mientras  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan H, halógeno, metilo o metoxilo); un radical bencilamínico; un radical

5.  $\begin{matrix} R^7 & R^8 \\ | & | \\ -N- & CH-CH_2OH \end{matrix}$  (en donde  $R^7$  y  $R^8$ , que pueden ser iguales o distintos, representan H o alquilo de  $C_1-C_4$ );

$n$  representa 0, 1 o 2;

10.  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o distintos, representan radicales alquílicos o alquénílicos de  $C_1-C_{10}$  de cadena lineal o ramificada; radicales cicloalquílicos; radicales hidroxialquílicos o mercaptoalquílicos de  $C_2-C_5$ , de cadena lineal o ramificada; o bien, junto con N, forman un anillo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal, eventualmente conteniendo otro eteroátomo, mientras que  $R^2$  puede representar también hidrógeno,

15. caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II) con amina de la fórmula general (III), según el esquema



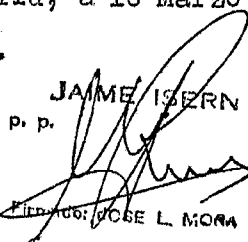
en donde



escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 Marzo 1977

p. a.

JAMME IZERN  
p. p.  
  
FIDELIDAD: JOSE L. MORAN