

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(18) 173	(11) NUMERO	(10) AI
(21)	466,844	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	9-FEBRERO-1978	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: NUMERO 769.475	(32) FECHA 17-2-1977	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE UREA "		
(71) SOLICITANTE (S) MERCK & Co., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 126 East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS		
(72) INVENTOR (S) William A. Bolhofer.		
(73) TITULAR (ES)		
(79) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

CM.-

POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Se describen compuestos químicos orgánicos a base de la molécula de urea, que presentan intensas propiedades de inhibición de la secreción gástrica. La urea está sustituida con un sustituyente heterocíclico de 6 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos y también con un grupo aminoalquilo sustituido. También son posibles otros sustituyentes. Los compuestos ejercen intensos efectos sobre la inhibición de la secreción gástrica en el tracto gastrointestinal y también se describen composiciones para este uso.

15

20

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El exceso de secreción de ácidos gástricos puede producir indigestiones y molestias estomacales y, si es prolongado, puede producir 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 los ácidos gástricos después de que han sido secretados en el estómago. Un método mejorado de tratamiento resultaría de la inhibición de la secreción de ácidos gástricos. Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos que inhiben la secreción de ácidos gástricos. Otro objeto es proporcionar métodos para la preparación de estos compuestos. Otro objeto es proporcionar formulaciones farmacéuticas para la administración de estos com

1 2 o 3 átomos de carbono.

5 En la fórmula estructural anterior, R es un radical heterocíclico constituido por heterociclos de 6 miembros que contienen 2 átomos de nitrógeno, tales como pirimidina, piridazina y pirazina y heterociclos de 6 miembros que contienen 3 átomos de nitrógeno, denominados triazinas. El grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior, halo, hidroxilo, amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, alcoxi inferior o fenil-alcoxi inferior.

10 En esta memoria, el término "alquilo inferior" incluye los grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono. Son ilustrativos de estos grupos alquilo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo y similares.

15 El término "halo" o "halógeno" incluye los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

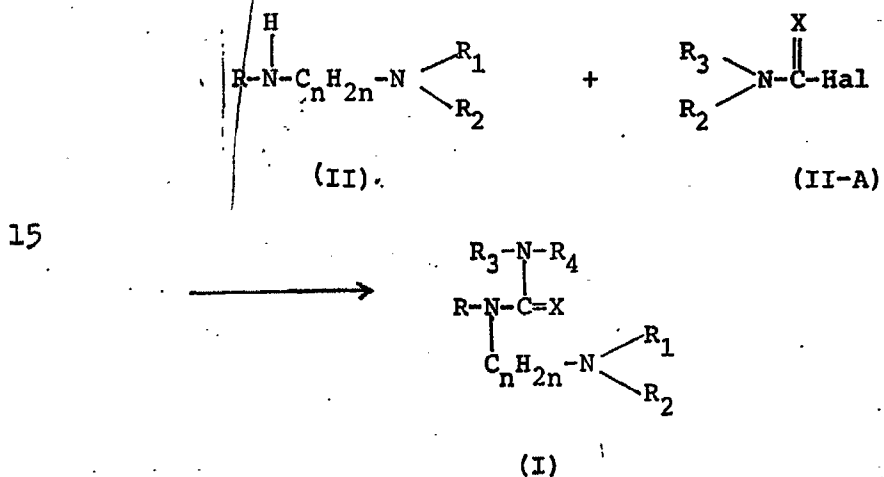
20 Las realizaciones preferidas de esta invención son las de la fórmula estructural anterior, donde R es pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos metilo, cloro o dimetilamino; R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente metilo, etilo o isopropilo;

25 n es 2 y

1 X es oxígeno.

Otras realizaciones preferidas son aquéllas donde los
sustituyentes del grupo pirimidinilo están constituidos por
uno o dos grupos metilo o un átomo de cloro y dos grupos
5 metilo; R₁ y R₂ son isopropilo y R₃ y R₄ son metilo.

Los compuestos de esta invención se preparan por reac-
ción de una alquilendiamina apropiadamente sustituida (II)
con un haluro de carbamofilo o un haluro de tiocarbamofilo
apropiadamente sustituidos (II-A) como se describe en el
10 siguiente esquema de reacción:



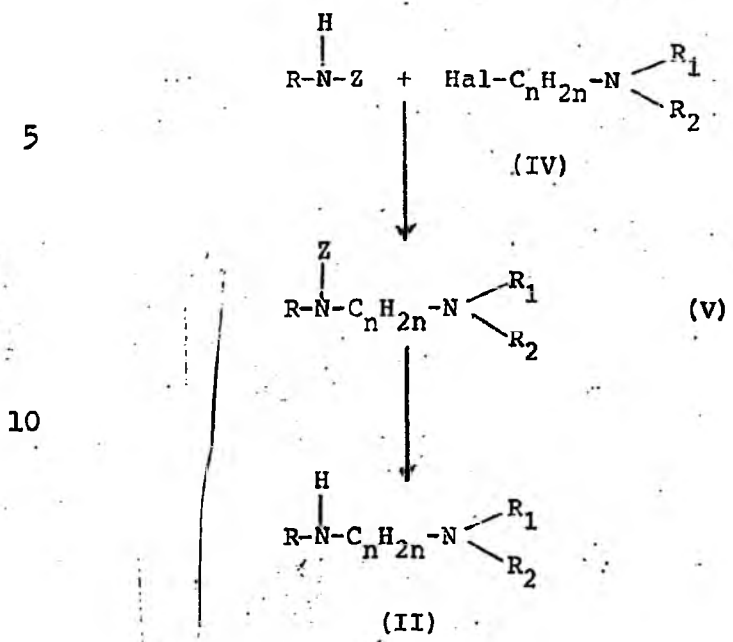
25 donde X, n, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos anterior-
mente y Hal es un halógeno. La reacción se lleva a cabo gene-
ralmente en un disolvente inerte, preferiblemente un disol-
vente aromático como benceno, a una temperatura de unos 20
a 120°C, preferiblemente alrededor de 75 a 100°C. Cuando la
temperatura de reacción es superior al punto de ebullición

1 de la solución reaccionante, la reacción se lleva a cabo
bajo presión. Se prefiere que la mezcla de reacción con-
tenga un aceptor del ácido halohídrico liberado durante
la reacción. Pueden emplearse las bases no reactivas, orgá-
5 nicas o inorgánicas, como trietilamina, piridina, carbonato
sódico y similares. Solamente se requiere un equivalente mo-
lar de base con respecto al ácido que está siendo liberado;
no obstante, no se ha encontrado que el exceso de base sea
perjudicial. El producto (I) se aísla y purifica en forma
10 de base libre o de sal de adición de ácido utilizando téc-
nicas conocidas. El halógeno Hal puede ser cualquier haló-
geno; no obstante se prefiere el cloro.

Opcionalmente, la diamina (II) puede convertirse en
un anión antes de hacerla reaccionar con el haluro de car-
15 bamoflo. Pueden emplearse compuestos metálicos alcalinos
reactivos tales como hidruro sódico, hidruro de litio y
aluminio, butil-litio y similares. La diamina y el compues-
to metálico alcalino se combinan, preferiblemente a la tem-
peratura ambiente, en el disolvente inerte antes citado en
20 cantidades equivalentes. Si se emplea este método, no es
necesario el aceptor de ácido ya que el subproducto de la
reacción es un haluro de metal alcalino.

Las alquilendiaminas de partida (II) para los proce-
25 dimientos anteriores se preparan a partir de aminas hetero-
cíclicas apropiadamente sustituidas, donde la función amino

1 ha sido activada por un grupo activante lábil. El procedi-
miento es ilustrado por el siguiente esquema de reacción:



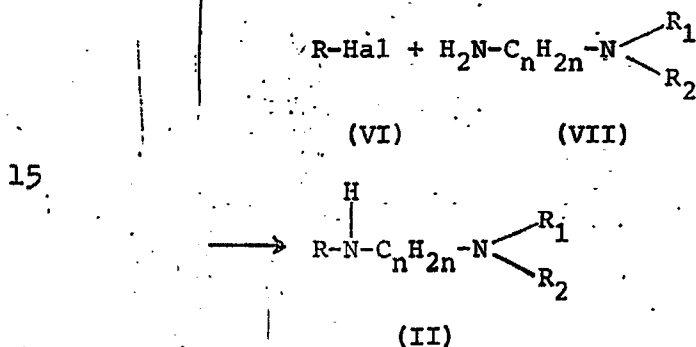
15 En el esquema de reacción anterior, Hal, R, R₁, R₂ y
n son los definidos anteriormente y Z es un grupo activante.
La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte
como hidruro sódico, butil-litio, diisopropilamida de litio
y similares, en un disolvente apropiado no reactivo como di-
20 metilformamida, tolueno, dioxano y similares. La temperatu-
ra de reacción puede estar comprendida entre -70° y unos
160°C. Sin embargo, se prefiere mantener la temperatura de
reacción entre 0 y 100°C aproximadamente.

25 El grupo activante lábil (Z) puede ser un grupo acilo
fácilmente unido a un grupo amino y que pueda ser separado
selectivamente del mismo. Son ejemplos de estos grupos el

1 acetilo, formilo y similares.

El grupo activante lábil se separa hidrolíticamente con reactivos ácidos (tales como un ácido mineral acuoso) o reactivos básicos (tal como un hidróxido alcalino), en
5 condiciones conocidas por los expertos en este campo.

Alternativamente, las etilendiaminas sustituidas (II) se preparan a partir de los compuestos heterocíclicos halogenados apropiadamente sustituidos (VI). El sustituyente halógeno es desplazado por el grupo amino no sustituido de una alquilendiamina apropiadamente sustituida (VII), como
10 indica el siguiente esquema de reacción:

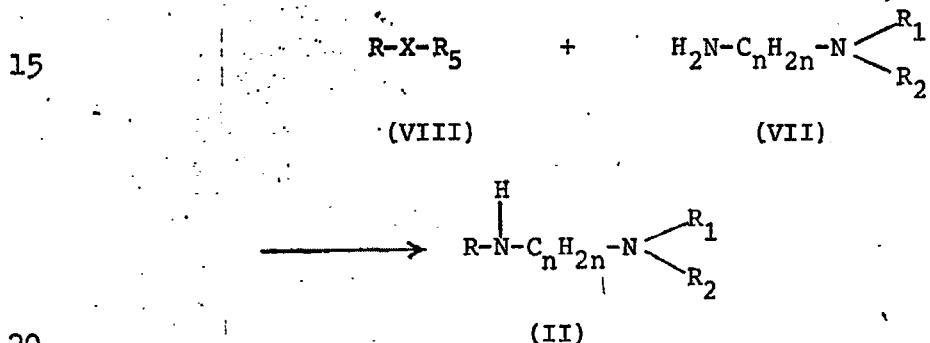


R, R₁, R₂, Hal y n son los definidos anteriormente.

20 La reacción se lleva a cabo generalmente en ausencia de un disolvente, a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 50 y 150°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 2 horas y hasta 1 semana en el caso de las reacciones difíciles. Si se emplea un disolvente, debe tener un punto
25 de ebullición suficientemente alto para permitir el pro-

1 greso de la reacción. Son ilustrativos la dimetilformamida,
el tolueno y el xileno. En general, las reacciones terminan
en unas 10 horas a 3 días. Para las reacciones que requieren
un periodo de calefacción prolongado, puede emplearse un
5 catalizador como el cloruro cuproso. El uso de cantidades
catalíticas de un catalizador de este tipo en general redu-
ce el tiempo de reacción a los límites preferidos. Los produc-
tos se aíslan utilizando técnicas conocidas por los expertos
en este campo.

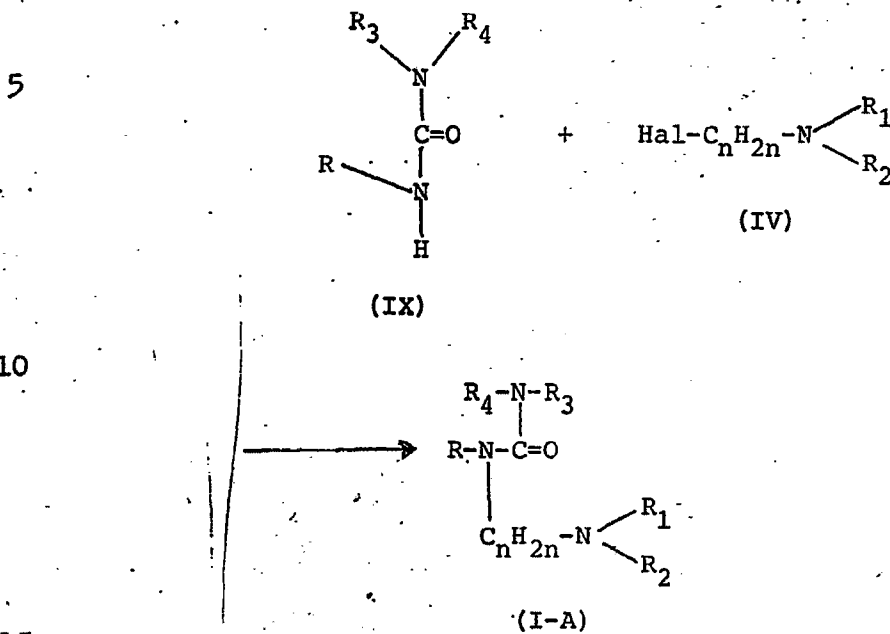
10 Además, las alquilendiaminas sustituidas (II) se prepa-
ran a partir de un compuesto alcoxi- o alquiltio-heterocícli-
co apropiado (VIII) y la etilendiamina sustituida anterior
(VII), como indica el siguiente esquema de reacción:



25 X, R, R₁, R₂ y n son los definidos anteriormente y R₅
es alquilo inferior, preferiblemente metilo. La reacción se
lleva a cabo en las condiciones descritas en el párrafo in-
mediatamente anterior y el producto se aísla utilizando téc-
nicas conocidas.

Los compuestos de esta invención donde X es oxígeno

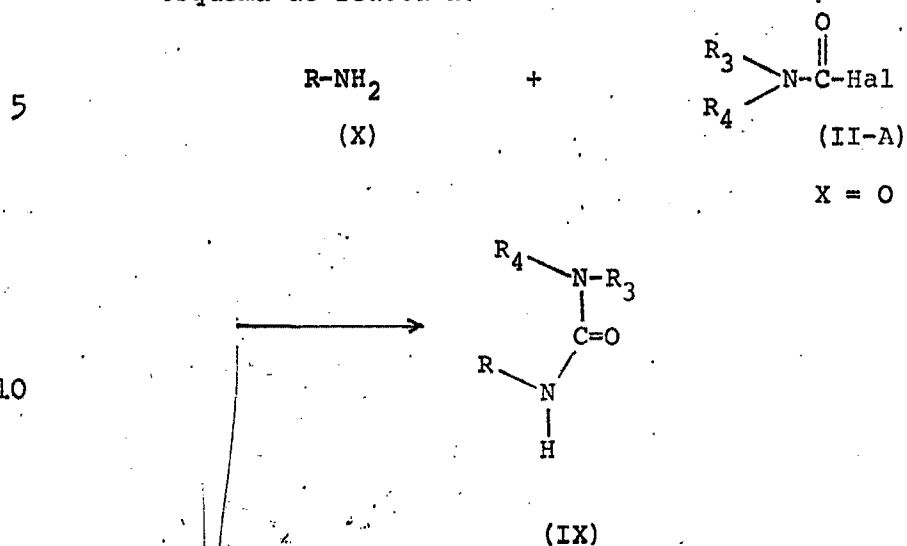
1 (I-A) se preparan por reacción de una urea sustituida (IX)
con el haluro de aminoalquilo sustituido anterior (IV) co-
mo sigue:



15 donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, Hal y n son los definidos ante-
riormente. La reacción se lleva a cabo preparando primero
la sal de metal alcalino, preferiblemente litio, de la urea
(IX) por tratamiento de la misma con hidruro de litio en
20 dioxano o con butil-litio en benceno. La mezcla de reacción
se calienta a reflujo durante 1 a 16 horas y después se
enfria, se añade el haluro de aminoetilo sustituido (IV) y
la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 a 24
horas. El producto se aísla por medios conocidos.

25 Los compuestos de urea sustituida (IX) se preparan
por reacción de una amina heterocíclica apropiadamente sus-

1 tituída (X) con el haluro de carbamoílo sustituído anterior (II-A) donde X es oxígeno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



donde R, R₃, R₄ y Hal son los definidos anteriormente.

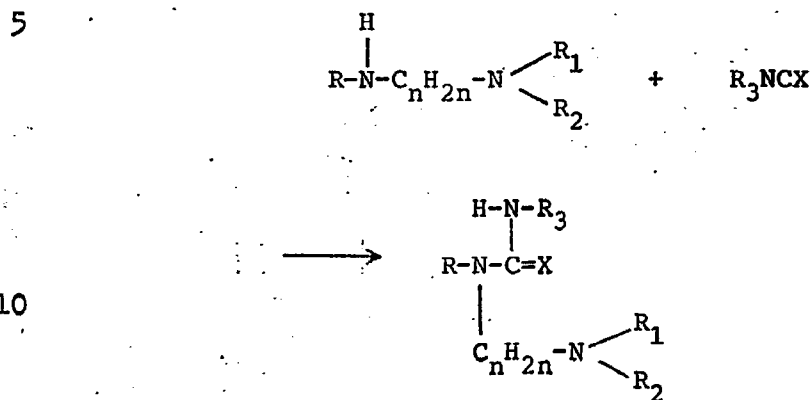
15 La reacción anterior se lleva a cabo combinando la amina heterocíclica (X) con 2 moles de un hidruro metálico alcalino como hidruro sódico o hidruro de litio en un disolvente y calentando a reflujo durante 10 minutos a 4 horas. Se agrega el reactivo haluro de carbamoílo y después la mezcla de reacción se mantiene entre la temperatura ambiente y la de reflujo durante 0,5 a 6 horas. Los disolventes preferidos son disolventes inertes como benceno, tolueno, xileno y similares. También se prefiere utilizar un aceptor de ácido como trietilamina o piridina para neutralizar el ácido halohídrico liberado.

20

25

Además, los compuestos de esta invención (I) donde uno

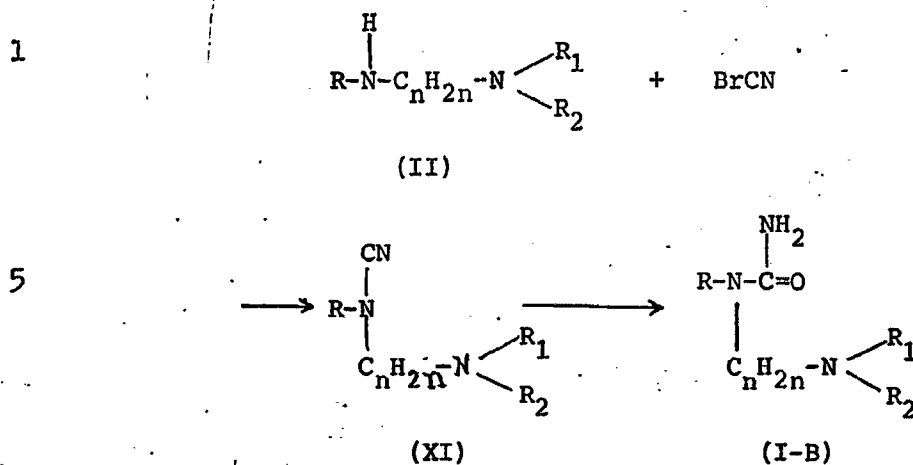
1 de los grupos R_3 o R_4 es hidrógeno pueden prepararse por
reacción de la alquilendiamina anterior (II) con un isociana
to o isotiocianato de alquilo inferior apropiadamente susti-
tuído, como se indica a continuación:



15 donde R , R_1 , R_2 , X y n son los definidos anteriormente y R_3
es alquilo inferior. La reacción se lleva a cabo generalmen-
te entre 0°C y el punto de ebullición del isocianato o iso-
tocianato reactivo. Preferiblemente, la mezcla de reacción
se agita a la temperatura ambiente en un disolvente aprótico
como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano y similares,
durante 10 horas a 1 semana. Generalmente la reacción es com-
pleta entre 24 y 72 horas.

20 Los compuestos de esta invención donde X es oxí-
geno y R_3 y R_4 son hidrógeno pueden prepararse por reacción
de bromuro de cianógeno con la alquilendiamina anterior (II):

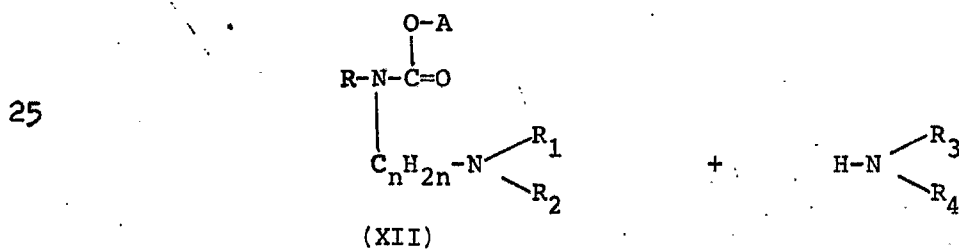
25



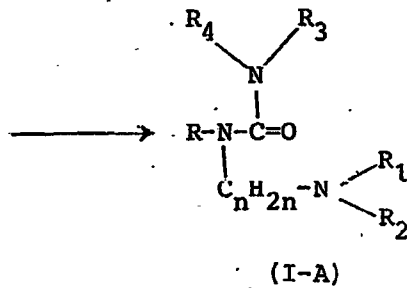
10 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente como tetrahidrofurano con un aceptor de ácido como trietilamina, entre 0 y 50°C, durante 6 horas a 3 días. La cianamida (XI) intermedia se hidroliza después por hidrólisis ácida, empleando por ejemplo ácidos halohídricos acuosos, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante 5

15 minutos a 6 horas. Se emplea preferiblemente ácido clorhídrico de 4 a 8N. El producto (I-B) se recupera por técnicas conocidas.

20 Además, los compuestos de esta invención donde X es oxígeno (I-A) pueden prepararse a partir de un uretano apropiadamente sustituido (XII) y amoníaco o una amina sustituida como sigue:



1



5

10

15

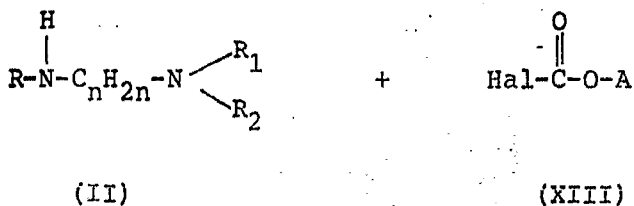
20

25

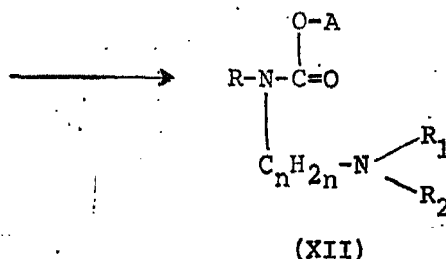
donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n son los definidos anteriormente y A es un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente no reactivo tal como alquilo inferior. Se prefiere el grupo fenilo no sustituido. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente como tetrahidrofurano, entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Cuando se emplea amoniaco, se utiliza amoniaco acuoso concentrado y puede omitirse el disolvente. En estos casos, es adecuada la temperatura ambiente para completar la reacción. Con las aminas sustituidas se prefieren las temperaturas más altas y ocasionalmente también son ventajosas las temperaturas superiores a la de reflujo, en una bomba. Pueden emplearse temperaturas hasta de 150°C. La reacción es generalmente completa en 1 a 24 horas y el producto (I-A) se recupera por técnicas convencionales.

Los uretanos de partida (VII) de la reacción anterior se preparan a partir de la alquilendiamina (II) y un éster clorofórmico (XIII) como sigue:

1



5



10

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, Hal, n y A son los definidos anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno y similares, entre 0 y 75°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, durante 0,5 a 3 días. También puede emplearse un aceptor de ácido como trietilamina o piridina pero no es necesario su uso.

15

20

25

Los compuestos de esta invención pueden ser aislados y utilizados en forma de base libre o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Estas sales se forman por reacción de la base libre con el ácido orgánico o inorgánico deseado. Las sales se preparan por métodos conocidos por los expertos en este campo. Son ácidos inorgánicos ilustrativos los ácidos halohídricos como clorhídrico o bromhídrico u otros ácidos minerales como sulfúrico, nítri-

1 co, fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados son los ácidos maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzoico, succínico, isetiónico y similares.

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

10 Los compuestos activos de esta invención se administran por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable o pueden ser introducidos en cápsulas de gelatina duras o blandas o pueden ser comprimidos en tabletas o incorporados directamente a los alimentos de la dieta. Para administración terapéutica oral, los compuestos activos de esta invención pueden incorporarse a excipientes y utilizarse en forma de tabletas, píldoras, 15 cápsulas, elixires, supositorios, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones o preparados terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosis adecuada.

20 Las tabletas, píldoras, grageas, cápsulas y similares, también pueden contener los siguientes ingredientes: un ligante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; un excipiente como fosfato cálcico; un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón 25 de patata, ácido algínico y similares; un lubricante como

1 estearato magnésico y un agente edulcorante como sacarosa,
lactosa o sacarina o un agente saborizante como menta,
aceite de hierbabuena o fresa. Cuando la dosis unitaria
es una cápsula, puede contener, además de los materiales
5 del tipo citado, un vehículo líquido tal como un aceite
graso. Puede haber presente otros diversos materiales como
recubrimientos o para modificar de alguna otra manera la
forma física de la dosis unidad, por ejemplo, las tabletas,
píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar
10 o ambas. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos
activos, sacarosa como agente edulcorante, metilparaben y
propilparaben como preservativo, un colorante y un sabori-
zante como sabor de fresa o naranja. Naturalmente, cualquier
material utilizado en la preparación de cualquier dosis uni-
15 taria debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente ató-
xico en las cantidades empleadas.

EJEMPLO 1

N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-
pirimidinil)urea

20 A. 2-(2-Diisopropilaminoetilamino)-4,6-dimetil-pirimidina

 A 600 ml de dimetilformamida seca se añaden 34,8 g
(0,21 moles) de 2-acetamido-4,6-dimetilpirimidina y 48 g
(0,24 moles) de hidrocloreto de cloruro de 2-diisopropilami-
noetilo. La mezcla se agita bajo nitrógeno y se añaden poco
25 a poco 24,7 g de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral

1 (0,515 moles) a lo largo de 1 hora, mientras la temperatura
se mantiene por debajo de 45°C. Después se calienta la mez-
cla a 75-78°C durante media hora y a continuación a 90-95°C
5 durante 3,5 horas. Después de enfriar se añaden 25 ml de eta-
nol y los disolventes se separan a presión reducida. El re-
siduo se suspende en 75 ml de 1-propanol y 400 ml de hidró-
xido sódico 5N y se calienta a reflújo con agitación duran-
te 18 horas. Después de enfriar, se extrae la mezcla con
10 cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se extraen des-
pués con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se
extraen con hexano y después se alcalinizan con un exceso mo-
lar de hidróxido sódico. El producto crudo se extrae de la
solución básica con éter dietílico. Los extractos etéreos
se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan
15 sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. Se destila el
residuo y se recogen 37,2 g (0,149 moles) de la diamina pro-
ducida a 130-134°C/0,4 mm; p.f. 79,5-82°C.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil)-
2-pirimidinilurea

20 Se agita bajo nitrógeno a 85-95°C, durante media hora,
una mezcla de 17,0 g (0,068 moles) de 2-(2-diisopropilamino-
etilamino)-4,6-dimetil-pirimidina y 4,19 g de hidruro sódico
al 50 % en aceite mineral (0,86 moles) en 175 ml de toluen-
o seco y después se calienta a reflújo durante media hora.
25 Se añaden 8,6 g (0,08 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo

1 y se continúa calentando a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se añaden 10 ml de etanol y
75 ml de hidróxido sódico 3,3N. La capa acuosa se extrae
5 con cloruro de metileno y los extractos se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta dar un aceite. Este último se destila a 0,5 mm y se recoge el producto que hierve a 155-158°C.

EJEMPLO 2

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

10

A una solución de 10 g (0,0601 moles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)pirazina y 7,2 g (0,072 moles) de trietilamina en 150 ml de benceno seco se añaden con agitación 6,93 g (0,0645 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo. La mezcla
15 se calienta a reflujo durante 18 horas, se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de éter y se filtra. El filtrado se concentra a vacío y el aceite residual se diluye con 250 ml de éter de petróleo, se trata con carbón activo y se filtra. Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 13 g (0,055 moles) de un aceite
20 ambarino. El aceite se disuelve en 250 ml de éter, se pasa por la solución bromuro de hidrógeno gaseoso, se filtra la sal precipitada, se disuelve de nuevo en isopropanol y la solución se concentra a sequedad a presión reducida. El sólido
25 se tritura con 35 ml de isopropanol, se filtra y se re-

1 cristaliza en etanol para dar 12,6 g (0,031 moles) de dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-pirazinil)urea, p.f. 157,5-159,5°C.

EJEMPLO 3

5 Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-dimetil-2-pirazinil)urea

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-5,6-dimetilpirazina

Se añaden 12,8 g (0,09 moles) de 2-cloro-5,6-dimetilpirazina a 26 g (0,295 moles) de unisim-dimetiletilendiamina que contiene 0,25 g de cloruro cuproso y la mezcla se calienta durante 48 horas en un baño de aceite mantenido a 135-140°C. Después de enfriar se añaden 50 ml de agua y un solo exceso molar de hidróxido sódico 10N. La mezcla se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan de nuevo con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a vacío. El aceite residual se disuelve en hexano, se filtra y se concentra de nuevo para obtener 15,8 g (0,081 moles) del producto oleoso.

20 B. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-dimetil-2-pirazinil)urea

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5,6-dimetilpirazina, se obtiene dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-dimetil-2-pirazinil)urea, p.f. 188°C.

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilamino-2-pirazinil)urea

A. 2-Cloro-6-dimetilaminopirazina

5 Se añaden 50 mg de cloruro cuproso a una solución de 36 g (0,8 moles) de dimetilamina en 260 ml de isopropanol. Se añaden a la mezcla 49,9 g (0,33 moles) de 2,6-dicloropirazina, agitando y enfriando para mantener la temperatura a 35-40°C. Después de tres cuartos de hora se retira el baño refrigerante y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 16 horas y finalmente a 42-48°C durante 3 horas. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluído. La solución acuosa se extrae con éter y después se basifica con bicarbonato

10

15 sódico sólido y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío para dar 49 g de producto, p.f. 46-48°C.

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

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 A empleando 2-cloro-6-dimetilaminopirazina se obtiene 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-dimetilaminopirazina.

C. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-dimetilamino-2-pirazinil)urea

25 Se disuelven 16,5 g (0,079 moles) de 2-(2-dimetilami-

1 noetilaminó)-6-dimetilaminopirazina en 150 ml de tolueno
seco bajo nitrógeno y se añaden 4,17 g de hidruro sódico
al 50 % en aceite mineral (0,087 moles). La mezcla se ca-
lienta con agitación a 90-98°C durante media hora y des-
5 pués se calienta a reflujo durante media hora. Después de
enfriar a 35°C, se añaden 9,35 g (0,087 moles) de cloruro
de dimetilcarbamoilo y la mezcla se calienta a reflujo duran
te 3 horas y después se enfría. Se añaden 5 ml de etanol y
los disolventes se separan a presión reducida. El residuo
10 se disuelve en ácido clorhídrico diluido y se extrae con
éter. La capa acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico acuo-
so, empleando un baño refrigerante para mantener la tempe-
ratura por debajo de 35°C. La solución alcalina se extrae
con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan
15 con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sul-
fato sódico y se concentran a vacío. El aceite residual se
disuelve en 50 ml de isopropanol y 300 ml de éter dietílico
y después se hace pasar por la solución cloruro de hidró-
geno gaseoso. El dihidrocloruro producido cristaliza, se
20 filtra y se lava con 100 ml de una mezcla 1:1 de acetona e
isopropanol. Por recristalización en 150 ml de isopropanol
y 75 ml de éter dietílico se obtienen 8 g (0,029 moles) del
dihidrocloruro, p.f. 189°C (desc.).

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpirimidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1-A empleando hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, se obtiene 2-(2-dimetilaminoetil)-4,6-dimetilpirimidina que hierve a 90-100°C a 0,5 mm.

B. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpirimidina y neutralizando con cloruro de hidrógeno en lugar de bromuro de hidrógeno, se obtiene hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea con un punto de fusión de 177-179°C.

EJEMPLO 6

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-pirimidinil)urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)pirimidina y neutralizando con cloruro de hidrógeno en lugar de bromuro de hidrógeno, se obtiene N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2-pirimidinil)urea, con un punto de fusión de 182-184°C.

1

EJEMPLO 7

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-metil-6-dimetilamino-2-pirimidinil) urea

A. 2-Amino-4-metil-6-dimetilaminopirimidina

5

Se calientan a 170°C, durante 18 horas, 52 g (0,36 moles) de 2-amino-4-metil-6-cloropirimidina con etanol y una cantidad equimolecular de dimetilamina en una vasija a presión. La mezcla de reacción se evapora a vacío y el residuo se recoge en 200 ml de agua que contiene 500 ml de hidróxido sódico 10 N y 300 ml de cloruro de metileno. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y la capa orgánica se seca y evapora a sequedad a vacío, dando 46 g de 2-amino-4-metil-6-dimetilaminopirimidina con un punto de fusión de 172-174°C.

10

B. 2-Acetamido-4-metil-6-dimetilaminopirimidina

15

Se agita a reflujo durante 4 horas una mezcla de 44 g (0,29 moles) de 2-amino-4-metil-6-dimetilaminopirimidina y 100 ml de tolueno. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 25 ml de etanol y 100 ml de hexano y la mezcla se filtra. El filtrado se evapora a vacío y el residuo se combina con 200 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua conteniendo un exceso de hidróxido amónico. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan con sulfato sódico, se concentran a volumen reducido y se filtran. El filtrado se concentra a sequedad, se recogen 50 ml de cloruro de metileno y se filtra.

20

25

1 El sólido de ambas filtraciones se combina dando 48,4 g de
2-acetamido-4-metil-6-dimetilaminopirimidina, p.f. 153-157°C.
C. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-4-metil-6-dimetilaminopiri-
midina

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A,
y empleando 2-acetamido-4-metil-6-dimetilaminopirimidina e
hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, se obtiene
2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metil-6-dimetilaminopirimidi-
na con un punto de ebullición de 120-124°C a 0,03 mm.

10 D. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-
N'-(4-metil-6-dimetilaminopirimidinil)urea

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, Parte C,
empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4-metil-6-dimetilami-
nopirimidina y bromuro de hidrógeno en lugar de cloruro de
hidrógeno para la formación de la sal final, se obtiene di-
hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-
metil-6-dimetilamino-2-pirimidinil)urea con un punto de fu-
sión de 213°C.

EJEMPLO 8

20 Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-
cloro-3-piridazinil)urea

A. 3-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-cloropiridazina

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A,
empleando 3,6-dicloropiridazina, se obtiene 3-(2-dimetil-
aminoetilamino)-6-cloropiridazina con un punto de fusión

1 de 86-92°C.

B. Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-cloro-3-piridazinil)urea

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 3-(2-dimetilaminoetilamino)-6-cloropiridazina y formando el hidrohialuro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtiene hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-cloro-3-piridazinil)urea con un punto de fusión de 194°C.

EJEMPLO 9

10 Dihidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-piridazinil)urea

15 Se añaden 10,5 g (0,034 moles) de hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-cloro-3-piridazinil)-urea (Ejemplo 8) y 1,5 g de paladio al 5 % en carbón como catalizador a una mezcla de 35 ml de hidróxido sódico 2N en 250 ml de alcohol etílico. El tratamiento con hidrógeno se realiza en un aparato Parr a una presión de 40-50 psi (2,8-3,5 kg/cm²) y a la temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida, se agrega agua y la mezcla se extrae con benceno. Se concentran los extractos, se disuelve el residuo en éter, se agrega cloruro de hidrógeno y se obtiene dihidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-piridazinil)-urea que funde a 187,5-188,5°C.

25

1

EJEMPLO 10

Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-
2,6-dimetil-4-pirimidinil)urea

A. 4-(2-Dimetilaminoetilamino)-2,6-dimetilpirimidina

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A, empleando 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina, se obtiene 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2,6-dimetilpirimidina en forma de aceite que se destila a vacío y hierve a 108-111°C a 0,5 mm de mercurio.

10

B. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-
N'-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)urea

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2,6-dimetilpirimidina y formando el hidrohaleuro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtiene dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)urea con un punto de fusión de 220-222°C.

EJEMPLO 11

Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-
3,5,6-trimetil-2-pirazinil)urea

20

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-3,5,6-trimetilpirazina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A, empleando 2-cloro-3,5,6-trimetilpirazina, se obtiene 2-(2-dimetilaminoetilamino)-3,5,6-trimetilpirazina.

25

1 B. Dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,5,7-trimetil-2-pirazinil)urea

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-3,5,6-trimetilpirazina y formando el hidrohalaro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtiene dihidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,5,6-trimetil-2-pirazinil)urea con un punto de fusión de 224°C.

EJEMPLO 12

10 Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metil-2-pirazinil)urea

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-6-metilpirazina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A, empleando 2-cloro-6-metilpirazina, se obtiene 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-metilpirazina en forma de aceite.

B. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metil-2-pirazinil)urea

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-metilpirazina, se obtiene dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-metil-2-pirazinil)urea con un punto de fusión de 189°C.

EJEMPLO 13

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

25 A. 4-(2-Dimetilaminoetilamino)pirimidina

1 Se calienta a reflujo durante 64 horas una solución
de 12,9 g (0,117 moles) de 4-metoxipirimidina y 20,7 g (0,23
moles) de unsim-dimetiletildiamina en 40 ml de xileno. Se
concentra la mezcla de reacción y el aceite se destila a
5 15 mm de mercurio. Se recoge 4-(2-dimetilaminoetilamino)piri-
midina que hierve a 164-169°C.

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

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando
4-(2-dimetilaminoetilamino)pirimidina y formando el hidro-
haluro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtiene di-
hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(4-
pirimidinil)urea con un punto de fusión de 206-208°C.

EJEMPLO 14

15 Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(2-pirazinil)urea

A. 2-(2-Diisopropilaminoetilamino)pirazina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A,
empleando 2-cloropirazina y unsim-diisopropiletildiamina,
se obtiene 2-(2-diisopropilaminoetilamino)pirazina con un
intervalo de ebullición de 180-190°C por destilación a 17 mm
de mercurio.

B. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(2-pirazinil)urea

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, Parte C, em-

1 pleando 2-(2-diisopropilaminoetilamino)pirazina y forman-
do el hidrohaleuro con bromuro de hidrógeno, se obtiene dihi-
drobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-
5 (2-pirazinil)urea con un punto de fusión de 186-188°C.

EJEMPLO 15

Hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-
cloro-2-pirazinil)urea

A. 2-(2-Dietilaminoetilamino)-6-cloropirazina

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A,
empleando 2,6-dicloropirazina, se obtiene 2-(2-dimetilamino-
etilamino)-6-cloropirazina en forma de aceite.

B. Hidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-
(6-cloro-2-pirazinil)urea

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando
2-(2-dimetilaminoetilamino)-6-cloropirazina, se obtiene hi-
drobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(6-
cloro-2-pirazinil)urea con un punto de fusión de 159,5-
161°C.

EJEMPLO 16

20 N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,6-dimetil-2-pi-
razinil)urea

A. 2-(2-Dimetilaminoetilamino)-3,6-dimetilpirazina

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Parte A,
empleando 2-cloro-3,6-metilpirazina, se obtiene 2-(2-dime-
tilaminoetilamino)-3,6-dimetilpirazina en forma de aceite que

1 se destila a 0,5 mm de mercurio y se recoge a una temperatura de ebullición de 89,5-91,5°C.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,6-dimetil-2-pirazinil)urea

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-3,6-dimetilpirazina y omitiendo la formación del hidroháluro, se obtiene N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,6-dimetil-2-pirazinil)urea con un punto de fusión de 96-98°C.

10

EJEMPLO 17

Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-(1,2,4-triazinil)urea

A. 3-(2-Dimetilaminoetilamino)-1,2,4-triazina

15

Se disuelven 19,1 g (0,15 moles) de 3-metiltio-1,2,4-triazina y 35,2 g (0,40 moles) de unsim-dimetiletildiamina en 100 ml de alcohol isopropílico y la mezcla se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 días. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a 0,5 mm de mercurio. Se recoge 3-(2-dimetilaminoetilamino)-1,2,4-triazina a 168-169°C.

20

B. Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3-(1,2,4-triazinil)urea

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 3-(2-dimetilaminoetilamino)-1,2,4-triazina y formando el hidroháluro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtie-

1 ne hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-
{3-(1,2,4-triazinil)} urea con un punto de fusión de 192-
193°C.

EJEMPLO 18

5 N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-ben-
ciloxi-2-pirimidinil) urea

A. 2-Amino-4-metil-6-benciloxipirimidina

10 Se disuelven 62,5 g (0,50 moles) de 2-amino-4-metil-
6-hidroxipirimidina en 500 ml de dimetilformamida y se aña-
den 0,5 moles de hidruro sódico a lo largo de 1 hora, en
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 75°C durante
hora y media. Después se añaden 69,3 g (0,55 moles) de clo-
ruro de bencilo a lo largo de 15 minutos y la mezcla se ca-
lienta a 90°C y se agita durante hora y media. Después de
15 enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se concentra a
vacío para dar un aceite del que se obtiene la 2-amino-4-
metil-6-benciloxipirimidina que funde a 108-109,5°C por cris-
talización en cloruro de n-butilo.

B. 2-Acetamido-4-metil-6-benciloxipirimidina

20 Se añaden 15,3 g (0,15 moles) de anhídrido acético
a una suspensión agitada de 23,6 g (0,11 moles) de 2-amino-
4-metil-6-benciloxipirimidina en 150 ml de benceno. La mez-
cla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se enfría, se
neutraliza con solución acuosa de carbonato sódico y se
25 separa la capa bencénica. La solución bencénica se concentra

1 a vacío hasta formar un aceite del que se aísla, por cris-
talización en hexano/cloruro de n-butilo, la 2-acetamido-4-
metil-6-benciloxipirimidina que funde a 121-122°C.

5 C. 2-(2-Diisopropilaminoetilamino)-4-metil-6-hidroxipiri-
midina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A,
empleando 2-acetamido-4-metil-6-benciloxipirimidina y efec-
tuando la hidrólisis final con ácido clorhídrico 3N, se ob-
tiene 2-(2-diisopropilaminoetilamino)-4-metil-6-hidroxipi-
rimidina.

10

D. 2-(2-Diisopropilaminoetilamino)-4-metil-6-benciloxipiri-
midina

Siguiendo el procedimiento de la Parte A, empleando
2-(2-diisopropilaminoetilamino)-4-metil-6-hidroxipirimidina,
se obtiene 2-(2-diisopropilaminoetilamino)-4-metil-6-bencil-
oxipirimidina en forma de aceite que se destila a 0,6 mm de
mercurio y se recoge a 198-200°C.

15

E. N,N-Dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-
benciloxi-2-pirimidinil)urea

20

En atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota y
agitando 22,2 ml de una solución de n-butil-litio (0,036 mo-
les) a una solución de 12,4 g (0,036 moles) de 2-(2-diisopro-
pilaminoetilamino)-4-metil-6-benciloxipirimidina en 75 ml
de benceno seco a 25-30°C, con enfriamiento ocasional, a lo
25 largo de un periodo de 20 minutos. Después de agitar durante

1 tres cuartos de hora más, se añaden gota a gota 4,3 g (0,04 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla
5 de reacción se trata con agua y se separa la capa bencénica. El producto crudo se extrae con ácido clorhídrico 1N. Se basifica esta solución acuosa y el producto se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío. Por cromatografía en gel de sílice eluyendo
10 con 25 % de metanol y 75 % de cloroformo, se obtiene N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-benciloxi-2-pirimidinil)urea.

EJEMPLO 19

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-hidroxi-2-pirimidinil)urea

15 Se disuelven 3,4 g (0,0082 moles) de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-benciloxi-2-pirimidinil)urea en 50 ml de alcohol etílico y se añaden 0,3 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón. La desbencilación hidrogenolítica se realiza a 30 psi (2,1 kg/cm²), se
20 separa el catalizador, se agrega cloruro de hidrógeno y se obtiene el hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4-metil-6-hidroxi-2-pirimidinil)urea que funde
25 con descomposición a 198-208°C.

1

EJEMPLO 20

Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea

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

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A y sustituyendo la 2-acetamido-4,6-dimetilpirimidina y el hidrocioruro de cloruro de 2-diisopropilaminoetilo por cantidades equivalentes de 2-acetamido-5-cloropirimidina e hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo respectivamente, se obtiene 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-cloropirimidina que se separa por destilación a 115-118°C a 1,8 mm de mercurio.

10

B. Dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, Parte E, empleando 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-cloropirimidina y formando el hidrohialuro del producto con bromuro de hidrógeno, se obtiene dihidrobromuro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea que funde a 182°C.

20

EJEMPLO 21

Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-N'-(4,6-dimetil-5-cloro-2-pirimidinil)urea

A. N,N-dimetil-N'-(4,6-dimetil-5-cloro-2-pirimidinil)urea

25

Se añaden 6 g de hidruro sódico al 55 % (0,137 moles)

1 a una mezcla de 19,5 g (0,125 moles) de 2-amino-4,6-dimetil-
5-cloropirimidina en 250 ml de tolueno. La mezcla se calien-
ta a reflujo y se agita durante 1 hora bajo atmósfera de
5 nitrógeno. Se añaden otros 6 g de hidruro sódico al 55 %
(0,137 moles) y al cabo de 2 horas de reflujo se añaden
13,9 g (0,125 moles) de cloruro de dimetilcarbamoilo. Al cabo
de 1 hora de reflujo se enfría la mezcla de reacción, se
agrega agua, se separa el tolueno por concentración a vacío
y el producto se extrae en éter de petróleo del que se cris-
10 taliza por evaporación. Se obtiene N,N-dimetil-N'-(4,6-dime-
til-5-cloro-2-pirimidinil)urea que funde a 127-129°C.

B. Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-diisopropilaminoetil)-
N'-(4,6-dimetil-5-cloro-2-pirimidinil)urea

15 Se disuelven 12,8 g (0,056 moles) del producto de la
Parte A en 185 ml de dioxano, se añaden 1,16 g (0,146 moles)
de hidruro de litio y la mezcla se agita bajo nitrógeno a
reflujo. Se añaden 11,2 g (0,056 moles) de hidrocioruro de
cloruro de diisopropilaminoetilo y la mezcla se calienta a
reflujo durante 8 horas. Se añaden 20 ml de agua y 20 ml
20 de alcohol isopropílico y la mezcla se concentra a vacío.
Se añaden 100 ml de agua y carbonato sódico saturado y la
mezcla se extrae con cloruro de metileno. Los extractos com-
binados se concentran, se agrega cloruro de hidrógeno etanó-
lico y se cristaliza en éter el hidrocioruro de N,N-dimetil-
25 N'-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-5-cloro-2-pirimi-

1 dinil)urea. El punto de fusión es 202-204°C.

EJEMPLO 22

N-(2-Diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea

5 A. Hidrocloruro de N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)carbamato de fenilo

Se añade una solución de 12,5 g (0,05 moles) de 2-(2-diisopropilaminoetilamino)-4,6-dimetilpirimidina en 50 ml de benceno a una solución de cloroformiato de fenilo en 50 ml de benceno. Al cabo de 72 horas se recoge el producto sólido y se recristaliza en acetona para dar hidrocloruro de N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)carbamato de fenilo que funde a 190-202°C.

10 B. N-(2-Diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea

15 Se añaden 10 ml de amoníaco concentrado a una solución de 7,33 g (0,018 moles) de hidrocloruro de N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)carbamato de fenilo en 50 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se deja en reposo durante 24 horas. Se concentra, se añaden agua y cloroformo
20 al residuo, se separa el cloroformo y se concentra. Por cristalización del residuo en hexano se obtiene N-(2-diisopropilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)urea que funde a 134-136°C.

25

1

EJEMPLO 23

N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)urea

A. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)cianamida

5 Se añade una solución de 15,9 g (0,150 moles) de
bromuro de cianógeno en 75 ml de tetrahidrofuranó a una solu-
ción de 16,6 g (0,1 moles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-pi-
razina y 20,9 g (0,15 moles) de trietilamina en 100 ml de
tetrahidrofurano. Al cabo de 72 horas, se añade hidróxido
sódico diluído y la mezcla se extrae con éter. Se concentran
10 los extractos y el residuo se destila a presión reducida. Se
recoge N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)cianamida que
hierve a 130-132°C a 0,7 mm.

B. N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)urea

15 Se disuelven 2,83 g (0,015 moles) de N-(2-dimetilami-
noetil)-N-(2-pirazinil)cianamida en 20 ml de ácido clorhí-
drico 6N. Al cabo de 1 hora, se alcaliniza la mezcla con
hidróxido sódico concentrado y se concentra. El residuo se
extrae con éter y se concentra. El residuo se cristaliza
en cloruro de butilo y se obtiene N-(2-dimetilaminoetil)-N-
20 (2-pirazinil)urea que funde a 105-108°C.

EJEMPLO 24

Hidrocioruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-
dimetil-3-(1,2,4-triazinil)urea

A. 3-(2-Dimetilaminoetilamino)-5,6-dimetil-1,2,4-triazina

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, Parte A,

1 empleando 3-metiltio-5,6-dimetil-1,2,4-triazina, se obtiene 3-(2-dimetilaminoetilamino)-5,6-dimetil-1,2,4-triazina con un punto de fusión de 46-49°C.

5 B. Hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-dimetil-3-(1,2,4-triazinil) }urea

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, empleando 3-(2-dimetilaminoetilamino)-5,6-dimetil-1,2,4-triazina y formando el hidrohalaro del producto con cloruro de hidrógeno, se obtiene hidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(5,6-dimetil-3-(1,2,4-triazinil) }urea que funde a 173-175°C.

EJEMPLO 25

Hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N'-etilurea

15 Una solución de 11,6 g (0,06 moles) de 2-(2-dimetilaminoetilamino)-4,6-dimetilpirimidina en 150 ml de benceno se seca por destilación azeotrópica. Después la solución se trata con 8,5 g (0,120 moles) de isocianato de etilo 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 hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-N'-etilurea.

25

1

EJEMPLO 26

N,N-Dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,6-dimetil-2-pirazinil)tiourea

5

Una solución de 11,6 g (0,06 moles) de 2-dimetilaminoetilamino-3,6-dimetilpirazina en 175 ml de tetrahidrofurano seco se deja reaccionar con 40,8 ml (0,066 moles) de butil-litio 1,62M en hexano. Después se añaden a lo largo de 20 minutos 8,16 g (0,066 moles) de cloruro de dimetiltiocarbamoflo en 75 ml de tetrahidrofurano seco mientras se enfría con hielo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Después de enfriar con agua, el producto se extrae en éter. El extracto etéreo se lava con agua y soluciones saturadas de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. El producto crudo se obtiene en forma de aceite pardo.

10

15

El producto crudo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en cloroformo. Después de combinar las fracciones apropiadas, se separa el disolvente a vacío y el residuo se destila por una columna corta. Se obtienen N,N-dimetil-N'-(2-dimetilaminoetil)-N'-(3,6-dimetil-2-pirazinil)tiourea.

20

EJEMPLO 27

Hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)-N'-metiltiourea

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, empleando

1 2-(2-dimetilaminoetilamino)pirazina e isotiocianato de metilo, se obtiene hidrocioruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-pirazinil)-N'-metiltiourea.

EJEMPLO 28

5 N,N-Dimetil-N'-(2-metil-3-dimetilaminopropil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea

A. 2-(2-Metil-3-dimetilaminopropilamino)-5-cloropirimidina

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, empleando 2-acetamido-5-cloropirimidina e hidrocioruro de cloruro de 2-metil-3-dimetilaminopropilo, se obtiene 2-(2-metil-3-dimetilaminopropilamino)-5-cloropirimidina.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-metil-3-dimetilaminopropil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B, empleando 2-(2-metil-3-dimetilaminopropilamino)-5-cloropirimidina, se obtiene N,N-dimetil-N'-(2-metil-3-dimetilaminopropil)-N'-(5-cloro-2-pirimidinil)urea.

EJEMPLO 29

20 N,N-Dimetil-N'-(2-metil-2-dimetilaminopropil)-N'-(4-metil-6-dimetilamino-2-pirimidinil)urea

A. 2-(2-Metil-2-dimetilaminopropilamino)-4-metil-6-dimetilaminopiridina

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, empleando 2-acetamido-4-metil-6-dimetilaminopiridina e hidrocioruro de cloruro de 2-metil-2-dimetilaminopropilo, se

1 obtiene 2-(2-metil-2-dimetilaminopropilamino)-4-metil-6-dimetilaminopirimidina.

B. N,N-Dimetil-N'-(2-metil-2-dimetilaminopropil)-N'-(4-metil-6-dimetilamino-2-pirimidinil)urea

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B, empleando 2-(2-metil-2-dimetilaminopropilamino)-4-metil-6-dimetilaminopirimidina, se obtiene N,N-dimetil-N'-(2-metil-2-dimetilaminopropil)-N'-(4-metil-6-dimetilamino-2-pirimidinil)urea.

10

EJEMPLO 30

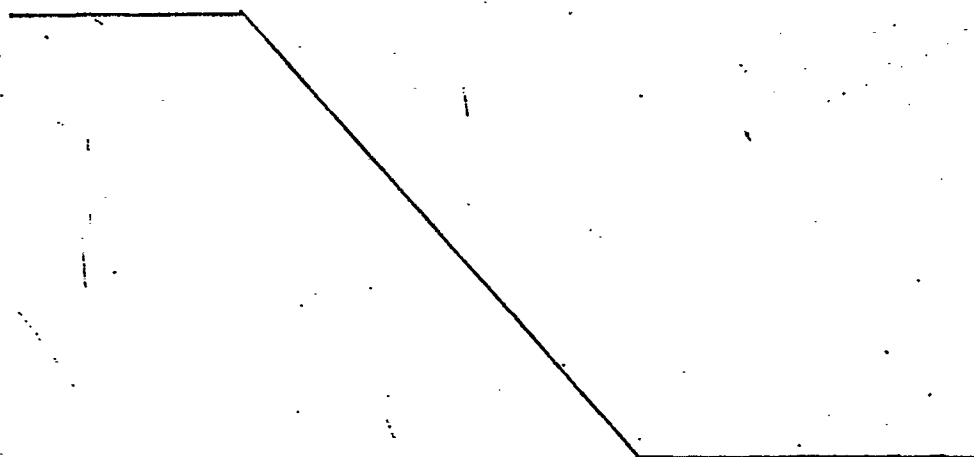
Hidrocloruro de N,N-dietyl-N'-(2-diisopropilaminoetyl)-N'-(2-pirazinil)urea

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, Parte C, empleando 2-(2-diisopropilaminoetyl)pirazina y cloruro de dietylcarbamoilo, se obtiene hidrocloruro de N,N-dietyl-N'-(2-diisopropilaminoetyl)-N'-(2-pirazinil)urea.

20

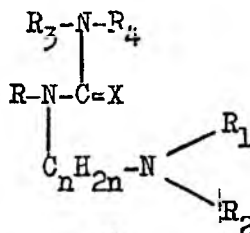
25



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

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de urea de fórmula:



10 donde

R es un sistema de anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno, cuyo anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos alquilo inferior, halo, hidroxil, amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, alcoxi inferior y fenilalcoxi inferior;

R₁ y R₂ son independientemente alquilo inferior;

15 R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

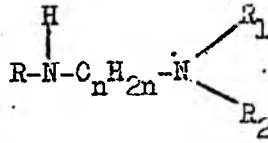
20 X es oxígeno o azufre y

n es un número entero de 2 a 6, tal que el enlace directo entre los átomos de nitrógeno es a través de 2 o 3 átomos de carbono;

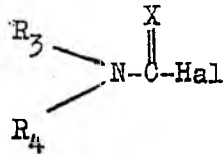
25 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una alquilen

Re

1 diamina apropiadamente sustituida de fórmula:



5 donde R, R₁, R₂ y n son los definidos anteriormente, con un haluro de carbamoilo sustituido de fórmula:



10 donde X, R₃ y R₄ son los definidos anteriormente y Hal es un halógeno.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE UREA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de Febrero de 1978

BERNARDO UNGRIA

D-15



20

25

