

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

419409

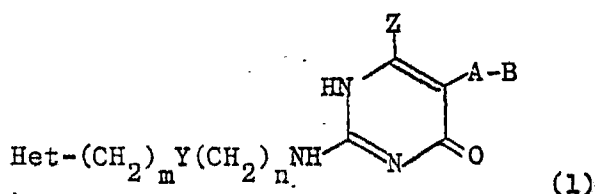
19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	21	
22	22 FECHA DE PRESENTACION	
	10 ABR 1978	

20 PRIORIDADES: 31 NUMERO 14049/78	23 FECHA 11 de abril de 1.978	24 PAIS Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 239/26 239/42 // A61M 31/195	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar 2-aminopirimidonas.		
71 SOLICITANTE (ES) SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.		
72 INVENTOR (ES) Thomas Henry Brown.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento químico para preparar 2-aminopirimidonas que tienen actividad antagonista de histamina H₂.

5 En las Offenlegungsschriften alemanas Nos. 2.643.670 y 2.658.267 se describen procedimientos específicos para preparar 2-aminopirimidonas, que comprenden reaccionar una amina con una pirimidona que tiene un grupo alquiltio inferior, benciltio o halógeno en la posición 2. Se ha encontrado que un mejor procedimiento para la preparación de estas 2-aminopiri-
10 midonas consiste en reaccionar una amina con una pirimidona que tiene un grupo nitroamino en la posición 2.

De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para preparar una 2-aminopirimidona de fórmula 1:



15 en la que Het es un grupo heterocíclico totalmente insaturado que contiene nitrógeno y 5 ó 6 elementos, el cual está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o amino, cuyos grupos pueden ser iguales o diferentes, m es 0 ó 1, Y es
20 metileno, oxígeno o azufre, n es 2 ó 3; Z es hidrógeno o alquilo inferior (preferiblemente metilo); A es alquileno C₁-C₅ o -(CH₂)_p-W(CH₂)_q- en donde W es oxígeno o azufre y la suma de p y q es de 1 a 4 y B es hidrógeno, metilo, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más
25 grupos (que pueden ser iguales o diferentes) alquilo inferior o

Ejemplos de heterociclos del grupo Het son imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol y tiadiazol. Preferiblemente, el grupo Het está enlazado a $(CH_2)_m$ por un átomo de carbono del heterociclo adyacente a un átomo de nitrógeno. Ejemplos del grupo Het son 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo), halógeno (preferiblemente cloro o bromo), trifluormetilo o hidroximetilo, 2-piridilo opcionalmente sustituido por 1 ó más grupos (que pueden ser iguales o diferentes) alquilo inferior (preferiblemente metilo), alcoxi inferior (preferiblemente metoxi), halógeno (preferiblemente cloro o bromo), amino o hidroxilo, 2-tiazolilo, 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, 3-(1,2,5)-tiadiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, o 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo). Grupos Het particulares son 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-etoxi-2-piridilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3-fluor-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-yodo-2-piridilo, 3-bromo-4-metil-2-piridilo y 2-tiazolilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo B son piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 1,3-dioxolopiridilo, bencimidazolilo y benzotiazolilo. Grupos heteroarilo particulares son 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 2-imidazolilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo, 3-piridazilo, 3-quinolilo y 1-isoquinolilo opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior. Grupos heteroarilo específicos son 2-furilo, 3-piridilo, 6-metil-3-piridilo, 5,6-dimetil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo,

2-metoxi-4-piridilo y 4-metoxi-2-piridilo.

Grupos fenilo B sustituidos específicos son 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,4,5-trimetoxifenilo.

5 significados específicos de A son metileno, 1,1-etanodiilo ($-\text{CHCH}_3-$), 1,2-etanodiilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propanodiilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y oximetilo ($-\text{OCH}_2-$).

La reacción puede efectuarse a una temperatura elevada, en ausencia de disolvente, por ejemplo a 80-170°, preferi-
10 blemente 120-140°C, o en un disolvente a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La elección del disolvente viene gobernada por las características de solubilidad de los reactantes. Preferiblemente, el disolvente es piridina, una picolina o mezcla de picolinas,
15 un alcohol inferior, preferiblemente etanol o 1-propanol, una mezcla acuosa de un alcohol inferior, 1,2-etanodiol, una cetona, por ejemplo acetona o 2-butanona, o un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, sulfolano, acetonitrilo
20 o nitrometano. En particular, la reacción se efectua preferiblemente en etanol en reflujo, 1-propanol en reflujo o piridina en reflujo.

Con preferencia se emplean cantidades aproximadamente equimolares de los reactantes, aunque puede utilizarse
25 un exceso, por ejemplo un ligero exceso de 1,1 a 1,5 equivalentes molares o un mayor exceso de 1,5 a 4 equivalentes molares, de cualquiera de los reactantes. Si se utiliza un exceso de un reactante, entonces se emplea preferiblemente un exceso de la amina de fórmula 2. Puede estar presente un exceso de cualquiera
30 de los reactantes al comienzo de la reacción o bien puede añá-

dirse durante el transcurso de esta última.+

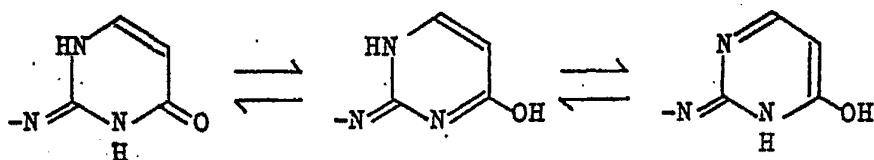
5 Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos con una amplia gama de estructuras y que tienen actividad antagonista de histamina H₂. Muchos de los compuestos de fórmula 1 se describen en las Offenlegungsschriften alemanas Nos. 2.643.670 y 2.658.267, teniendo actividad antagonista de histamina H₁ y H₂ y en la Offenlegungsschrift alemana No. 2.421.548 teniendo actividad antagonista de histamina H₂. Los antagonistas de histamina H₂ y los compuestos que tienen actividad antagonista de histamina H₁ y H₂ son de utilidad como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que inhiben los efectos de histamina sobre la presión sanguínea.

10 El procedimiento de esta invención es particularmente útil para preparar compuestos de fórmula 1 en donde Het es un grupo 2-tiazolilo, 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo ó 3-hidroxi-2-piridilo, y en donde m es 1 y n es 2.

15 Específicamente, el proceso es de utilidad para la preparación de:

- 20 (a) 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona
- (b) 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(5-(1,3-benzodioxolil)metil)-4-pirimidona
- 25 (c) 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona
- (d) 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona y
- 30 (e) 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona

Los compuestos de fórmulas 1 y 3 son mostrados y descritos como derivados de 4-pirimidona, existiendo estos derivados en equilibrio con los compuestos tautomeros 6-pirimidona, pudiendo existir también el anillo pirimidina en las siguientes formas tautoméricas:



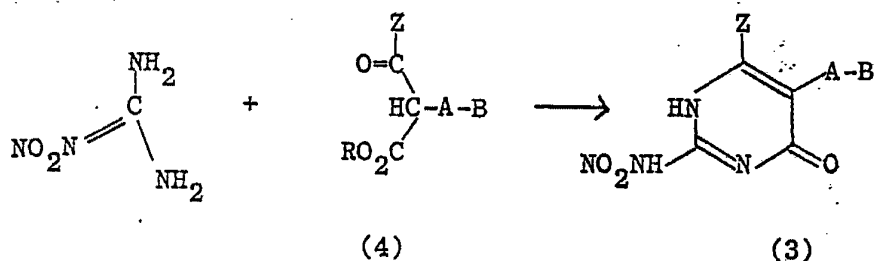
El procedimiento de esta invención puede realizarse en general a temperaturas inferiores o a temperaturas similares con tiempos de reacción más cortos, en comparación con el proceso que implica el desplazamiento de un grupo metiltio y, en general, proporciona los productos en un estado más puro o en un mejor rendimiento. Los intermediarios de fórmula 3 pueden prepararse más fácilmente que las correspondientes 2-metiltio-4-pirimidonas ya que los primeros compuestos pueden prepararse directamente a partir de un beta-oxoéster sin la etapa de alquilación. Este procedimiento, que implica una 2-nitroamino-4-pirimidona, es ventajoso cuando se compara con el correspondiente proceso que implica una 2-metiltio-4-pirimidona ya que con el primer procedimiento puede utilizarse una sal de la amina de fórmula 2, por ejemplo un hidrocloreuro, con un equivalente de una base, por ejemplo etóxido sódico, mientras que, según se ha encontrado, el último proceso no procede de forma satisfactoria cuando se utiliza una sal de la amina de fórmula 2 y un equivalente de base.

El procedimiento de esta invención resulta ventajoso cuando se compara con el correspondiente proceso en donde

se desplaza un alquilmercaptán inferior o bencilmercaptán ya que se evita la generación de compuestos volátiles de olores desagradables. El desplazamiento de un grupo 2-nitroamino era agua y óxido nitroso.

5 El procedimiento de esta invención, que utiliza una 2-nitroamino-4-pirimidona, resulta ventajoso en comparación con el correspondiente compuesto que utiliza una 2-halo-4-pirimidona, ya que se genera un ácido hidrohálico durante la última reacción, necesitando ésto la adición de una base adicional o
10 el empleo de un exceso de la amina de fórmula 2, y los intermediarios 2-halo-4-pirimidona son más difíciles de preparar ya que requieren una etapa adicional de diazotación.

Las 2-nitroamino-4-pirimidonas de fórmula 3 pueden prepararse por reacción de un beta-oxoéster de fórmula 4 (en
15 donde R es alquilo inferior) con nitroguanidina. Cuando Z es hidrógeno, el beta-oxoéster de fórmula 4 puede utilizarse en forma de un semiacetal o de un alcohol inferior.



20 Preferiblemente, esta reacción se efectúa en presencia de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino o alcóxido inferior, hidruro sódico o un hidróxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de benciltrimetilamonio. Preferiblemente, la base es hidróxido sódico, etóxido sódico o metóxido sódico y preferiblemente se emplean dos equivalentes mo-
25 lares de una de estas bases. Con preferencia, esta reacción se

efectua en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o 1-propanol, en una mezcla acuosa de un alcohol inferior o en dimetilformamida.

Preferiblemente, esta reacción se efectua a temperatura elevada, por ejemplo, en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero puede usarse cualquier temperatura a la cual la reacción proceda a una velocidad aceptable. La nitroguanidina se vende normalmente en estado húmedo (por ejemplo, conteniendo 17 a 25 % en peso de agua) y puede utilizarse en dicho estado o en estado seco.

La invención proporciona también nuevas 2-nitro-amino-4-pirimidonas de uso particular en el proceso para la producción de los compuestos de fórmula 1. Estas 2-nitroamino-4-pirimidonas son las mostradas con la fórmula 3 en donde B es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (iguales o diferentes) alquilo inferior y alcoxi inferior, o B es un grupo naftilo, 5- ó 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo) o un grupo 4- ó 5-(1,3-benzodioxolilo), o un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos (iguales o diferentes) alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, aril(alcoxi inferior) preferiblemente benciloxi), hidroxilo, alcoxi inferior-alcoxi inferior, trifluorometilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxifenoxi inferior, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo inferior. Preferiblemente A es metileno y B es 3-piridilo, 6-metil-3-piridilo, 5,6-dimetil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 3-metoxifenilo, 6-(2,3-dihidrobenzodioxinilo) o 5-(1,3-benzodioxolilo) ya que estos intermediarios proporcionan compuestos de fórmula 1 con una actividad particularmente útil y en particular preferiblemente B es 6-metil-3-piridilo, 5,6-dimetil-3-piridilo o 6-metoxi-3-piridilo. En general, los intermediarios de fórmula

3 pueden purificarse facilmente por recristalización y son estables cuando se almacenan a temperatura ambiente.

Los beta-oxoésteres de fórmula 4 donde Z es hidrógeno pueden prepararse generalmente formilando un éster
5 B-A-CH₂CO₂R con un formato de alquilo inferior, por ejemplo formato de etilo, y una base fuerte, por ejemplo, hidruro sódico, en 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, o empleando sodio en éter. Con preferencia en esta reacción se emplea al menos
10 1,5 equivalentes molares de formato de etilo. Preferiblemente, se utilizan dos equivalentes molares aproximadamente de hidruro sódico. Los beta-oxoésteres de fórmula 4 pueden emplearse en una forma sin purificar para la reacción con nitroguanidina o, en ciertos casos, pueden aislarse y utilizarse como sólidos
15 cristalinos. Los beta-oxoésteres de fórmula 4 en donde Z es alquilo inferior, pueden prepararse por alquilación de un éster acilacetato.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, precedidos por las preparaciones de intermediarios. Todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

20 PREPARACION 1

(i) Una mezcla de 51,57 g de 6-metilpiridina-3-carboxaldehído, 44,30 g de ácido malónico, 6 ml de piperidina y 300 ml de piridina se agita a 100° durante 3 horas y se deja enfriar. La mezcla se evapora hasta sequedad, se añade agua al residuo y el
25 sólido se filtra y recristaliza en etanol-ácido acético para dar 41,25 g de ácido 3-(6-metil-4-piridil)acrílico, p.f. 213,5-215°.

(ii) Una mezcla agitada de 50,70 g de ácido 3-(6-metil-3-piridil)acrílico, 350 ml de etanol seco y 25 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y
30

se separan por evaporación 250 ml aproximadamente de etanol. El residuo se vierte en hielo-amoniaco acuoso y la mezcla se extracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se evaporan a un aceite que se cristaliza tras el reposo para dar 3-(6-metil-3-piridil)acrilato de etilo, p.f. 36-37°.

(iii) Se hidrogenan 60,36 g de 3-(6-metil-3-piridil)acrilato de etilo en etanol a 35° y 355 kPa empleando 1 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 10 %. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo en forma de un aceite.

(iv) Una mezcla de 1,31 g de 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo y 7,43 g de formato de etilo se añade gota a gota a una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite, 4,07 g) en 24 ml de 1,2-dimetoxietano seco mantenido a 0°. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante la noche y se vierte en 300 g de hielo-agua. La mezcla se extracta con éter, se ajusta la fase acuosa a pH 5,4 con ácido clorhídrico y el sólido separado se recoge para dar 10,5 g (70 %) de 2-formil-3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo, p.f. 142-144°.

PREPARACION 2

(i) Una mezcla de 111 g de formato de etilo y 108 g de 2-butanona se añade gota a gota a una mezcla agitada de 72 g de hidruro sódico en aceite (50 % p/p) en 1,2-dimetoxietano seco y la mezcla se deja reposar durante la noche. Se añaden 800 ml de éter y se filtra el sólido (101 g). A este sólido se añaden 69,5 g de cianoacetamida, acetato de pirimidina (preparado añadiendo piridina a 7 ml de ácido acético y 18 ml de agua hasta que la mezcla es básica) y 400 ml de agua y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas y se deja enfriar. La mezcla se acidifica con ácido acético y el sólido precipitado se

recristaliza en etanol acuoso para dar 43,5 g de 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxipiridina.

5 (ii) Una mezcla íntima de 42 g de 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxipiridina y 81 g de pentacloruro de fósforo se calienta a 140-160° durante 2 horas. El cloruro de fosforilo se separa por destilación bajo presión reducida y al residuo se añaden 500 g de hielo-agua. La mezcla se ajusta a pH 7 con hidróxido sódico acuoso y se extracta con éter. Los extractos etéreos se evaporan a un aceite que se cristaliza en éter-petróleo ligero 10 (p.e. 60-80°) para dar 25,3 g de 2-cloro-3-ciano-5,6-dimetilpiridina, p.f. 83-87°.

15 (iii) Una mezcla de 21,5 g de 2-cloro-3-ciano-5,6-dimetilpiridina, 24 g de hidrocloreuro de semicarbazida, 42,3 g de acetato sódico, 225 ml de agua y 475 ml de metanol, se hidrogena a 344 kPa a 50°, empleando 5 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla se añade a 750 ml de agua y se filtra. El filtrado sólido se suspende en 130 ml de agua y se añaden 70 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a 100° durante 1 hora; se añaden 120 ml de formalina al 40% p/p y la mezcla 20 se calienta a 100° durante media hora más y se deja enfriar. Se añaden 95 g de acetato sódico y 250 ml de agua y la mezcla se extracta con éter y los extractos se lavan con carbonato potásico acuoso al 5% y se evapora para dar 13,24 g (60%) de 2-cloro-5,6-dimetil-3-piridinacarboxaldehído, p.f. 69-70°.

25 (iv) Una mezcla de 16,85 g de 2-cloro-5,6-dimetil-3-piridina-carboxaldehído, 11,45 g de ácido malónico, 10 ml de piperidina y 100 ml de piridina se calienta bajo reflujo durante 1 hora y se evapora a un aceite. Este aceite se disuelve en solución de hidróxido sódico y se extracta con cloroformo, se acidifica la 30 fase acuosa residual con ácido clorhídrico y se extracta con

cloroformo. El segundo extracto clorofórmico se lava con agua y se evapora para dar 18,3 g (87 %) de ácido 3-(2-cloro-5,6-dimetil-3-piridil)acrílico, p.f. 150-158°. Este ácido se esterifica empleando etanol y ácido sulfúrico para dar el éster etílico, p.f. 85-88°.

5

(v) Se hidrogena a 25-30° y 344 kPa, 32,7 g del éster etílico en 500 ml de etanol, empleando 3 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a un aceite que se distribuye entre cloroformo y ácido clorhídrico 2N. La fase acuosa se basifica con hidróxido sódico acuoso, se extracta con cloroformo y los extractos clorofórmicos se evaporan para dar 21,8 g (80 %) de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)propionato de etilo en forma de un aceite.

10

(vi) La reacción de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)propionato de etilo con formato de etilo e hidruro sódico en dimetoxietano, a temperatura ambiente, proporciona 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-formilpropionato de etilo, p.f. 148-149°.

15

PREPARACION 3

(i) Se añaden 115,5 g de 2-cloro-4-cianopiridina en 850 ml de metanol-dioxano 1:1 a una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 20,8 g de sodio en 285 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas y se deja enfriar luego. La mezcla se filtra y el volúmen del filtrado se reduce por evaporación a 200 ml y se añaden 400 ml de agua. El sólido precipitado se filtra para dar 57,2 g (51 %) de 2-metoxi-4-cianopiridina, p.f. 93-95,5°.

20

25

(ii) Una mezcla de 57,2 g de 2-metoxi-4-cianopiridina, 71,24 g de hidrocloreuro de semicarbazida, 69,86 g de acetato sódico, 1.200 ml de etanol y 370 ml de agua se hidrogena a 344 kPa empleando 1 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla se evapora a un volúmen de 450 ml, se añaden 900 ml de agua y la mezcla

30

se deja reposar a 0° durante la noche. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua y se disuelve luego en 950 ml de ácido clorhídrico al 10 %. Se añaden 420 ml de solución de formaldehído al 36 % p/v y la mezcla se calienta durante 30 minutos, se deja enfriar y se añade a una solución de 290 g de acetato sódico en 840 ml de agua. La mezcla se extrae con éter y los extractos combinados se lavan sucesivamente con carbonato potásico acuoso y agua y se seca y evapora para dar 20,53 g (35 %) de 2-metoxipiridina-4-carboxaldehído, p.f. 33-35°. Una muestra recristalizada en petróleo ligero tiene un p.f. de 33-36°.

(iii) La condensación de 2-metoxipiridina-4-carboxaldehído con ácido malónico con ulterior esterificación e hidrogenación a 344 kPa y formilación del producto con formato de etilo e hidruro sódico, proporciona 2-formil-3-(2-metoxi-4-piridil)propionato de etilo como un aceite.

PREPARACION 4

Empleando 4-metoxipiridina-2-carboxaldehído en lugar de 2-metoxipiridina-4-carboxaldehído en el procedimiento de la preparación 3, se obtiene 3-(4-metoxi-2-piridil)propionato de etilo en forma de un aceite, que se formula para dar 2-formil-3-(4-metoxi-2-piridilmetil)pirimidona de etilo.

PREPARACION 5

(i) Una mezcla de 61,26 g de 2-metoxi-5-cianopiridina, 76,4 g de hidrocioruro de semicarbazida, 74,92 g de acetato sódico, 1.300 ml de etanol y 400 ml de agua, se hidrogena a 344 kPa empleando 1 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla se evapora a un volumen de 500 ml, se añaden 1.000 ml de agua y la mezcla se deja reposar a 0° durante la noche. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua y se disuelve en 1.000 ml de ácido clor

hídrico al 10 %. Se añaden 450 ml de solución de formaldehído al 36 % p/v y la mezcla se calienta durante 15 minutos, se deja enfriar y se añade a una solución de 298,5 g de acetato sódico en 900 ml de agua. Esta mezcla se extracta con éter (3 x 500 ml) y los extractos combinados se lavan sucesivamente con carbonato potásico acuoso y agua y se seca y evapora para dar 31,5 g (50%) de 6-metoxi-piridina-3-carboxaldehído, p.f. 48-49^o.

(ii) Una mezcla de 2,34 g de 6-metoxipiridina-3-carboxaldehído, 4,51 g de malonato de monoetilo, 12 ml de piridina y 6 gotas de piperidina, se calienta bajo reflujo durante 5 horas y se evapora a un aceite. Este aceite se distribuye entre éter y amoníaco acuoso diluído. La capa de éter separada se lava con agua y se evapora a un aceite que cristaliza tras el reposo para dar 2.8 g (79%) de 3-(6-metoxi-3-piridil)acrilato de etilo, p.f. 49-52^o.

(iii) Se hidrogenan a 344 kPa a 40^o, y utilizando 0,2 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, 32,33 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)acrilato de etilo en 160 ml de etanol. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar 32,7 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo como un aceite.

(iv) Una mezcla de 32,74 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo y 17,22 g de formato de etilo se añaden gota a gota, en un periodo de 1,5 horas, a una suspensión agitada de hidruro sódico en aceite (50 %, 9,38 g) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano enfriado a -2^o, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se vierte entonces sobre hielo. La mezcla se extracta con éter y la fase acuosa se ajusta a pH 5 con ácido sulfúrico 2N. Precipita un aceite que se cristaliza al reposar para dar 25,9 g (70 %) de 2-formil-3-(6-metoxi-3-piridil)-propionato de etilo, p.f. 91,5-94^o. Una muestra re-

cristalizada en etanol acuoso tiene un p.f. de 93-94º.

PREPARACION 6

5 Se hace reaccionar 3-(2-furil)propionato de etilo con 1,1 equivalentes de formato de etilo y un equivalente de hidruro sódico en 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente, para dar 2-formil-3-(2-furil)propionato de etilo como un aceite en un rendimiento del 75 %.

PREPARACION 7

10 Una mezcla de 100 g de 3-(3-metoxifenil)propionato de etilo y 37 g de formato de etilo se añaden gota a gota a una mezcla de 11 g de alambre de sodio en 500 ml de éter agitado a 0º. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y se extracta con éter, se ajusta la fase acuosa extractada a un pH de 4 con ácido clorhídrico y se extracta con éter 15 y el extracto etéreo se evapora hasta sequedad para dar 46,05 g de 2-formil-3-(3-metoxifenil)propionato de etilo.

PREPARACION 8

20 Se hace reaccionar 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propionato de etilo con formato de etilo e hidruro sódico en 1,2-dimetoxietano, para dar 2-formil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propionato de etilo en bruto en un rendimiento del 44 %.

PREPARACION 9

25 El 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (p.f. 41-43º, preparado por reacción de 3,4-dihidroxibenzaldehído con éter dimetílico de ácido etano disulfónico e hidróxido potásico) se condensa con malonato de monoetilo en piridina empleando piperidina como catalizador, para dar 3- $\sqrt{6}$ -(2,3-di-

hidro-1,4-benzodioxinil)]/acrilato de etilo, p.f. 49-532, el cual se reduce con hidrógeno y paladio sobre carbón vegetal, y el producto se reacciona con formato de etilo e hidruro sódico en 1,2-dimetoxietano para dar 2-formil-3-[6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil)]/propionato de etilo en forma de un aceite.

PREPARACION 10

Una mezcla de 18,01 g de 3-(1-naftil)propionato de etilo y 8,88 g de formato de etilo se añade a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 57% en aceite, 4,43 g) en 1,2-dimetoxietano agitado a 52° y la mezcla se agita a 52° durante una hora y se deja calentar a temperatura ambiente. Se añaden 300 ml de agua y la mezcla se extrae con cloroformo y la fase acuosa residual se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico, la mezcla se extrae con éter y los extractos se evaporan para dar 16,05 g de 2-formil-3-(1-naftil)propionato de etilo en forma de un aceite.

PREPARACION 11

(i) Una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 0,535 g de sodio) en 40 ml de metanol seco, se añade gota a gota a una suspensión agitada de 2 g de N-óxido de 3-fluor-2-metil-4-nitropiridina en 50 ml de metanol seco y la mezcla se agita durante la noche. Se añade más metóxido sódico (a partir de 0,053 g de sodio) y la mezcla se calienta bajo reflujo durante una hora. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico y se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con cloroformo y el extracto se evapora hasta sequedad para dar N-óxido de 3,4-dimetoxi-2-metilpiridina.

(ii) Se añaden gota a gota 4 ml de anhídrido trifluoracético a una solución agitada de 1,91 g de N-óxido de 3,4-dimetoxi-2-metilpiridina en 25 ml de diclorometano y la

mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 8 días en cuyo tiempo se añaden, en dos porciones, 4,77 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se purifica por extracción de una solución cloroformica con dicarbonato sódico acuoso y elución a partir de gel de sílice con metanol-cloroformo (1:9) para dar 1,6 g de 2-hidroximetil-3,4-dimetoxipiridina.

(iii) Se hace reaccionar 2-hidroximetil-3,4-dimetoxipiridina con cloruro de tienilo en cloroformo, para dar hidrocloruro de 2-clorometil-3,4-dimetoxipiridina, p.f. 158-159^o (descomposición), el cual se hace reaccionar con hidrocloruro de cisteamina y etóxido sódico en etanol para dar 2-(3,4-dimetoxi-2-piridilmetiltio)etilamina.

EJEMPLO 1

Se disuelven 1,5 g de sodio en 50 ml de metanol y se añaden 4,7 g de nitroguanidina a la solución enfriada. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 minutos, se añaden en porciones 9,3 g de 2-formil-3-(3-piridil)propionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y la mezcla se extracta con cloroformo. La fase acuosa residual se ajusta pH 5 con ácido acético y el sólido precipitado se filtra, se lava y se seca para dar 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 214,5-216^o, en un rendimiento del 38 %.

EJEMPLO 2

Una solución de 1,55 g de 2-formil-3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo en 20 ml de metanol se añade a una solución agitada de metóxido sódico (a partir de 0,161 g de sodio) en 20 ml de metanol. Se añaden 0,73 g de nitroguanidina seca y la mezcla se calienta bajo reflujo durante la noche y se

evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 50 ml de agua y la solución se extrae con cloroformo y la fase acuosa se ajusta a pH 5 con ácido acético. El sólido precipitado se filtra y se recrystaliza en metanol-ácido acético para dar 0,5 g (27 %) de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona p.f. 215-216° (descomposición).

EJEMPLO 3

Se añaden 6,05 g de nitroguanidina a una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 1,45 g de sodio) en 65 ml de metanol seco y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 0,75 horas. Se añaden 14,3 g de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-formilpropionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 40 horas y se evapora hasta sequedad. Se añaden 40 ml de agua al residuo y la mezcla se extrae con cloroformo. La fase acuosa se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico y el sólido separado se filtra y recrystaliza en dimetilformamida-etanol para dar 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona, p.f. 212-3°.

EJEMPLO 4

Cuando se hace reaccionar nitroguanidina con etóxido sódico y 3-(4-metoxi-2-piridil)propionato de etilo en un proceso similar al descrito en el ejemplo 3, se obtiene 2-nitroamino-5-(4-metoxi-2-piridilmetil)pirimidona, p.f. 196-198° (descomposición), (en etanol-ácido acético).

EJEMPLO 5

Se añaden 4,7 g de nitroguanidina a una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 1,15 g de sodio) en 50 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 minutos. Se añaden 10,7 g de 2-formil-3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en

agua y la solución se extracta con cloroformo. La solución acuosa residual se ajusta a pH 5 con ácido acético y el sólido precipitado se filtra para dar 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 183,5-186º.

5

EJEMPLO 6

Mediante un proceso similar al descrito en el ejemplo 5, la reacción de nitroguanidina, metóxido sódico y 2-formil-3-(2-metoxi-4-piridil)propionato de etilo, proporciona 2-nitroamino-5-(2-metoxi-4-piridil)-4-pirimidona, p.f. 194-195,5º (en ácido acético acuoso).

10

EJEMPLO 7

Se añaden 24 g (0,122 moles) de 2-formil-3-(2-furil)propionato de etilo a una mezcla de 12,69 g (0,122 moles) de nitroguanidina y metóxido sódico (a partir de 3,09 g, 0,134 moles, de sodio) en metanol y la mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y la solución se ajusta a pH 4 con ácido acético. El sólido separado se filtra para dar 17,1 g (59%) de 2-nitroamino-5-(2-furilmetil)-4-pirimidona. Una muestra recristalizada en metanol-ácido acético y en ácido acético tiene un p.f. de 183-184º.

15

20

EJEMPLO 8

Se añaden gota a gota 10 g de 2-formil-3-(3-metoxifenil)propionato de etilo a una mezcla agitada y en ebullición de metóxido sódico (a partir de 1,15 g de sodio) y nitroguanidina (25 % humedad, 5,5 g) en 250 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de agua, se extracta la solución con éter y la fase acuosa se ajusta a pH 4; el sólido separado se recristaliza en etanol para dar 3,41 g (29%) de 2-nitroamino-5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona, p.f. 178-179º.

25

30

EJEMPLO 9

Se hacen reaccionar 7,41 g de 2-formil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propionato de etilo en bruto con 2,62 g de nitroguanidina y metóxido sódico en metanol en reflujo, durante 40 horas, para dar 2-nitroamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-4-pirimidona en un rendimiento del 13%.

EJEMPLO 10

Una solución de 7,5 g de 2-formil-3- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)/propionato de etilo en 20 ml de metanol, se añade a metóxido sódico en metanol (preparado a partir de 0,689 g de sodio y 50 ml de metanol). Se añaden luego 3,12 g de nitroguanidina a la mezcla agitada. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora a un residuo que se disuelve en 200 ml de agua y la solución se extrae con cloroformo. La fase acuosa residual se ajusta a pH 5 con ácido acético y el sólido blanco precipitado se filtra para dar 4,08 g de 2-nitroamino-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil)/4-pirimidona, p.f. 200-202°. Una muestra recristalizada en ácido acético acuoso tiene un p.f. de 201,5-202,5°.

EJEMPLO 11

Se añaden 11,10 g de nitroguanidina a metóxido sódico (a partir de 2,76 g de sodio) en 100 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 minutos. Se añaden gota a gota 21,45 g de 2-formil-3- $\sqrt{6}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil)/propionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y la solución se extrae con cloroformo. La fase acuosa residual se ajusta a pH 5 con ácido acético y el sólido precipitado se filtra para dar 14,2 g (58%) de 2-nitroamino-5- $\sqrt{6}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil)metil-4-

pirimidona, p.f. 194-197°. Una muestra recristalizada en ácido acético tiene un p.f. de 207-209°.

EJEMPLO 12

5 Se añaden 9,10 g de nitroguanidina a una solución de metóxido sódico (a partir de 2,22 g de sodio) en 100 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 minutos, se añaden 16,05 g de 2-formil-3-(1-naftil)propionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se vierte en agua y la
10 mezcla se extrae con cloroformo y el pH de la fase acuosa residual se ajusta a 4 con ácido acético. El sólido precipitado se recristaliza en ácido acético para dar 2-nitroamino-5-(1-naftilmetil)-4-pirimidona, p.f. 226-227°.

EJEMPLO 13

15 Una mezcla íntima de 0,86 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina y 1,24 g de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, se calienta a 130-135° durante 11 horas y media. El residuo frío se lava con agua caliente y se trata luego con cloruro de hidrógeno en etanol y el producto se recristaliza en etanol-metanol para dar trihidrocloruro
20 de 2-√2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 203-205°, en un rendimiento del 75%.

EJEMPLOS 14 Y 15

25 El empleo de 3-(4-imidazolil)propilamina y de 4-(5-metil-4-imidazolil)butilamina, respectivamente, en lugar de la amina en el procedimiento del ejemplo 1, y usando las mismas proporciones molares de reactivos, proporciona:

trihidrocloruro de 2-√3-(4-imidazolil)propilamino/5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 208,5-212° (ejemplo 14) y

trihidrocloruro de 2-√4-(5-metil-4-imidazolil)butilamino√7-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 242-246^o, en un rendimiento del 70% (ejemplo 15).

EJEMPLO 16

5 Una solución de 1,64 g de 3-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)propilamina y 1,97 g de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona en piridina, se calienta bajo reflujo durante 20 horas y la piridina se separa por evaporación. El residuo se cristaliza en etanol conteniendo cloruro de hidrógeno y se
10 se cristaliza en etanol-metanol, para dar trihidrocloruro de 2-√3-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)propilamino√7-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 233-236^o.

EJEMPLOS 17 A 19

15 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona con 1,1 equivalentes molares de 2-(4-metil-2-piridilmetiltio)etilamina, 4-(3-cloro-2-piridil)butilamina y 2-(4-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamina, respectivamente, para dar:

20 2-√2-(4-metil-2-piridilmetiltio)etilamino√7-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 128-129^o (ejemplo 17),
2-√4-(3-cloro-2-piridil)butilamino√7-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 146-147,5^o (ejemplo 18),
25 2-√2-(4-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamino√7-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 99-100^o (ejemplo 19).

EJEMPLO 20

Una mezcla de 0,95 g (4,16 moles) de 2-(3,4-dimetoxi-2-piridilmetiltio)etilamina, 0,925 g (3,74 moles) de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona y 3,5 ml de piri-

dina, se calienta bajo reflujo durante 24 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por elución en gel de sílice con metanol:cloroformo 1:7 y recristalización en etanol para dar 2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-2-piridilmetiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 121-121,5°.

EJEMPLO 21

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona con 1,1 equivalentes molares de 4-(3-amino-2-piridil)butilamina, para dar 2- $\sqrt{4}$ -(3-amino-2-piridil)butilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 130-131,5°.

EJEMPLO 22

Cuando 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)pirimidona en piridina se calienta bajo reflujo durante 16 horas con 1,5 equivalentes de 3-(2-tiazolil)propilamina, seguido por aislamiento del producto, se obtiene 2- $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)pirimidona, p.f. 168-172°.

EJEMPLO 23

Cuando se emplea la misma cantidad equivalente molar de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina en lugar de la amina en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene trihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(2-tiazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 178-180,5° en un rendimiento del 76%.

EJEMPLO 24

Una solución de 5,48 g de 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina y 7,95 g de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona en 200 ml de piridina, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se extracta con 200 ml de propanol caliente y la solución se aci-

difica con cloruro de hidrógeno etanólico. El sólido (10,83 g, 74%) cristalizado se filtra y se recristaliza en propanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico acuoso 12N, para dar 7,53 g de trihidrocloruro de 2- $\sqrt{4}$ -(3-metoxi-2-piridil)butilamino $\sqrt{5}$ -(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 184-188°.

EJEMPLO 25

Una mezcla de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona y 1,1 equivalentes molares de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta a 130° durante 5 horas y se calienta bajo reflujo en etanol durante 12 horas, se evapora hasta sequedad y el producto se aísla como monohidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 115° (reblandecimiento en 98°).

EJEMPLO 26

Una mezcla de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona y 1,2 equivalentes molares de 2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamina, se calienta bajo reflujo en etanol durante 48 horas, se evapora hasta sequedad y el producto se aísla como 2- $\sqrt{2}$ -(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 105-107°.

EJEMPLO 27

Se calientan bajo reflujo, en etanol, durante 24 horas, cantidades equimolares de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona y 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina. Se añaden 0,1 equivalentes molares mas de la amina y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas mas, se evapora hasta sequedad y se purifica para dar dihidrato de

2-√4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino/5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 93-94°.

EJEMPLO 28

5 Una mezcla equimolar de 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona y 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta bajo reflujo en etanol durante 18 horas. El sólido cristalizado tras enfriamiento se recrystaliza en etanol para dar 2-√2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 197-198,5°, en un rendimiento del 63%.

10

EJEMPLO 29

15 Una mezcla equimolar de 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona y 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina, se calienta bajo reflujo en etanol durante 18 horas. El sólido cristalizado tras enfriamiento se recrystaliza en etanol para dar 2-√2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino/5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 95-97°, en un rendimiento del 60%.

15

EJEMPLOS 30 y 31

20 Cuando 2-nitroamino-5-(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidona se calienta bajo reflujo en etanol durante 18 horas con cantidades equimolares de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina y 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina, respectivamente, el aislamiento de los productos proporciona 2-√2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(2-metoxi-4-piridilmetil)pirimidona, p.f. 177-178° (ejemplo 30) y 2-√2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino/5-(2-metoxi-4-piridilmetil)pirimidona, p.f. 105,5-106,5° (ejemplo 31).

25

EJEMPLO 32

30 Se funden conjuntamente a 130°, durante 4 horas, 2 g de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina y 1,58 g de 2-nitroamino-

30

5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona. La mezcla se tritura con agua caliente y el residuo se recrystaliza en 2-propanol para dar 0,93 g de 2-/2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino/-5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona, p.f. 122-124°. Se trata una muestra con cloruro de hidrógeno en etanol y después de la recrystalización en isopropanol/metanol tiene un p.f. de 104-106° y proporciona los datos analíticos correspondientes a un semihidrocloruro.

EJEMPLO 33

10 Se funden 1,12 g de 2-nitroamino-5-(3,4,5-trimeto-
xibencil)-4-pirimidona con 0,65 g de 2-(5-metil-4-imida-
zolilmetiltio)-etilamina a 130-135° durante 12 horas. El resi-
duo frio se lava con agua caliente y el residuo se trata con
cloruro de hidrógeno en etanol y se recrystaliza en etanol para
dar dihidrocloruro de 2-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-
15 amino/-5-(3,4,5-trimeto-xibencil)-4-pirimidona, p.f. 171-174°.

EJEMPLO 34

20 Una mezcla de 1,54 g de 2-(5-metil-4-imidazolil-
metiltio)etilamina, 2,5 g de 2-nitroamino-5-/5-(1,3-benzodioxo-
lil)metil/-4-pirimidona y 20 ml de etanol, se calienta bajo
reflujo durante 24 horas. A la solución caliente se añade clo-
ruro de hidrógeno en etanol y tras el enfriamiento cristalizan
2,9 g de dihidrocloruro de 2-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)
etilamino-/5-5-(1,3-benzodioxolil)metil/-4-pirimidona. Este
producto se disuelve en agua y la solución se ajusta a pH 8
25 con bicarbonato sódico acuoso y la base libre se filtra. La
base libre se recrystaliza en etanol conteniendo cloruro de
hidrógeno para dar una muestra del dihidrocloruro con un p.f.
de 232-236°.

EJEMPLO 35

30 Una mezcla de 3,04 g de 2-nitroamino-5-/6-(2,3-

5 dihidro-1,4-benzodioxinil)metil-7-4-pirimidona, 1,92 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina y 20 ml de etanol, se calienta bajo reflujo durante 21 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se lava con agua caliente y se recristaliza dos veces en etanol conteniendo cloruro de hidrógeno para dar dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-7-5- $\sqrt{6}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil)metil-7-4-pirimidona, p.f. 210-213°.

EJEMPLOS 36 a 38

10 La reacción de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina con cantidades equimolares de:

2-nitroamino-5-(4-metoxi-2-piridilmetil)-4-pirimidona,
2-nitroamino-5-(2-furilmetil)-4-pirimidona y
2-nitroamino-5-(1-naftilmetil)-4-pirimidona,

15 respectivamente, proporciona:

2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-7-5-(4-metoxi-2-piridilmetil)-4-pirimidona (ejemplo 36),

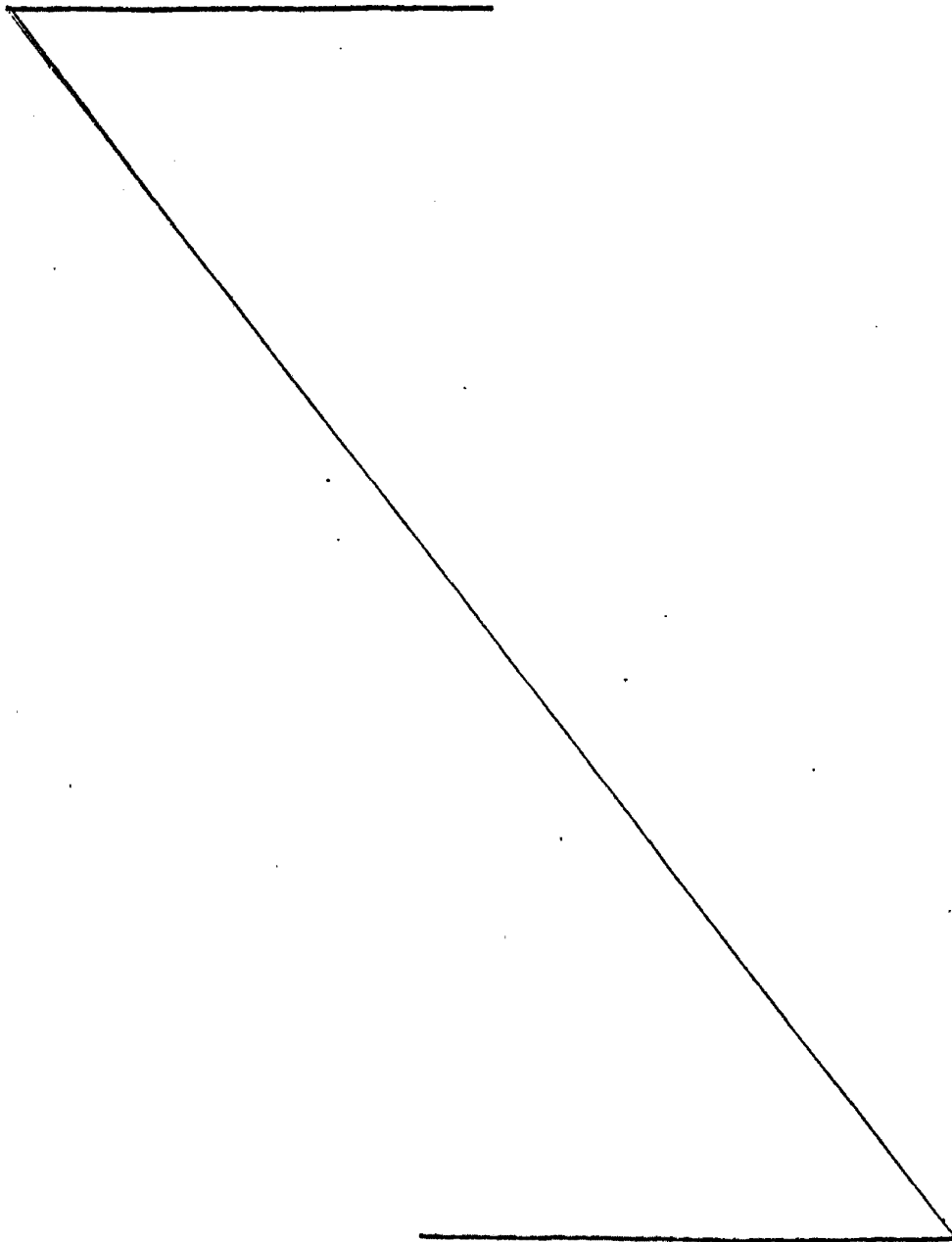
2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-7-5-(2-furilmetil)-4-pirimidona (ejemplo 37), y

20 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-7-5-(1-naftilmetil)-4-pirimidona, aislada como el dihidrocloruro, p.f. 228-230° (ejemplo 38).

25 En las Offenlegungsschriften alemanas Nos. 2.421.548, 2.643.670 y 2.658.267, se describen otros compuestos de fórmula 1 que pueden prepararse a partir de las nitroaminopirimidonas de fórmula 3 por el proceso de la invención, por ejemplo, los compuestos en donde Z es alquilo inferior (por ejemplo, metilo) y en donde A es $(CH_2)_p W(CH_2)_q$ (por ejemplo, en donde A-B es benciloxibencilo).

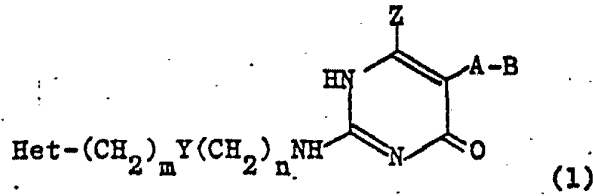
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 2-aminopirimidonas, de fórmula:

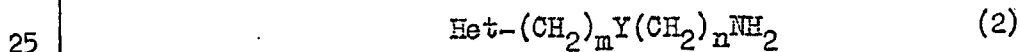


5 en la que Het es un grupo heterocíclico totalmente insaturado que contiene nitrógeno y 5 ó 6 elementos, el cual está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o amino, cuyos grupos pueden ser iguales o diferentes, m es 0 ó 1, Y es metileno, oxígeno o azufre, n es 2 ó 3; Z es hidrógeno o alquilo inferior (preferiblemente metilo); A es alquilenos C_1-C_5 o $-(\text{CH}_2)_p - \text{W}(\text{CH}_2)_q -$ en donde W es oxígeno o azufre y la suma de p y q es de 1 a 4 y B es hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más

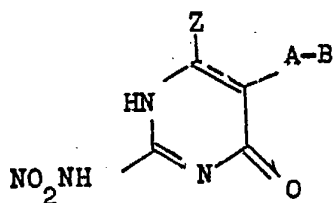
10 grupos (que pueden ser iguales o diferentes) alquilo inferior o alcoxi inferior, o B es un grupo naftilo, 5- ó 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo) o un grupo 4- ó 5-(1,3-benzodioxolilo), o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó más grupos

15 grupos (que pueden ser iguales o diferentes) alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, aril(alcoxi inferior) (preferiblemente benciloxi), hidroxilo, alcoxi inferior-alcoxi inferior, trifluormetilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxi-fenoxi inferior, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo inferior;

20 caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula 2:



25 en la que Het, Y, m y n se definen como anteriormente, con una 2-nitroaminopirimidona de fórmula 3:



(3)

en la que Z, A y B se definen como anteriormente.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en etanol en reflujo, 1-propanol en reflujo o piridina en reflujo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplea un exceso de la amina de fórmula 3.

10 4.- Procedimiento para preparar 2-aminopirindonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 ABR. 1979

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

p. p. Firmado: Alejandro Calle López

15