



DATOS DE PRIORIDAD 31 NUMERO 32 FECHA 33 PAIS		A1 12 PATENTE DE INVENCIÓN
277760/1984	28-12-84	
		21 NUMERO DE SOLICITUD 548.074/4
		22 FECHA DE PRESENTACION 21 Octubre 1.985

21 SOLICITANTE(S) YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.	NACIONALIDAD Japonesa
DOMICILIO No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO, Japón	

22 INVENTORES:
 Isao Yanagisawa; Mitsuaki Ohta; Tokuichi Takagi y Makoto Takeuchi

23 TITULAR(ES)

24 N° DE PUBLICACION	45 FECHA DE PUBLICACION	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN

51 Int. Cl.
 Int. Cl. C07D 401/12/A61K 31/435, 31/505

54 TITULO
 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE 2-AMINO SUSTITUIDO-4(1H)-PIRIMIDONA".

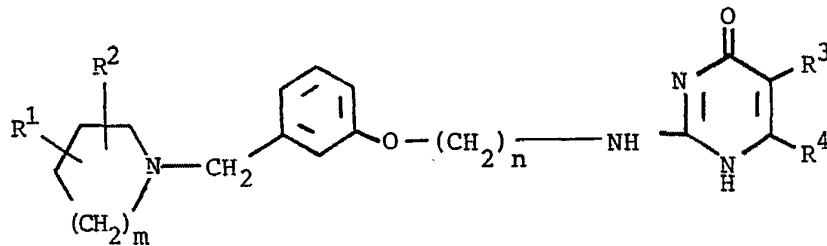
57 RESUMEN . APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Derivados de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona
de fórmula general

5



10

donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^3 representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo o un grupo alquilo interrumpido con un átomo de oxígeno o de azufre; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; m es un número entero de 1 a 3 y n es un número entero de 2 a 4 (sin embargo, R^4 es un grupo alquilo inferior cuando R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo, m es 2 y n es 3) o una sal de adición de ácido de los mismos, y su procedimiento de fabricación.

15

20

Los compuestos de esta invención ejercen actividad antagonista de los receptores H_2 de la histamina y actividad citoprotectora gástrica y son muy útiles como fármacos para enfermedades gástricas.

CAMPO DE LA INVENCION

25

Esta invención se refiere a un procedimiento para

1 la producción de nuevos derivados de 2-amino sustituido-4(1H)-
pirimidona, útiles como fármacos para las enfermedades gástri-
cas y a composiciones médicas que contienen estos compuestos.

5 Más especialmente, esta invención se refiere a un
procedimiento para la producción de nuevos derivados de 2-amino
sustituido-4(1H)-pirimidona y sus sales de adición de áci-
dos con actividad antagonista de los receptores H₂ de la his-
tamina y actividad citoprotectora gástrica y por lo tanto muy
10 útiles como fármacos para las enfermedades gástricas tales
como inhibidores de la secreción del ácido gástrico, drogas
para las úlceras gástricas, etc., y también a composiciones
medicamentosas que contienen estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Como receptores de la histamina se conoce la exis-
tencia de receptores H₁ de la histamina, inhibidos por medica-
mentos generalmente denominados "antihistamínicos" tales como
mepiramina, difenhidramina, etc. y receptores H₂ de la hista-
mina que no son inhibidos por estos "antihistamínicos" sino
20 por medicamentos tales como burinamida, cimetidina, etc. (Ash
& Shild, "Brit. J. Pharmacol. Chemother."; 27, 427 (1966) y
Black y col., "Nature", 236, 385 (1972)).

25 Los compuestos que antagonizan a estos receptores
son denominados, respectivamente, antagonistas H₁ de la hista-
mina y antagonistas H₂ de la histamina.

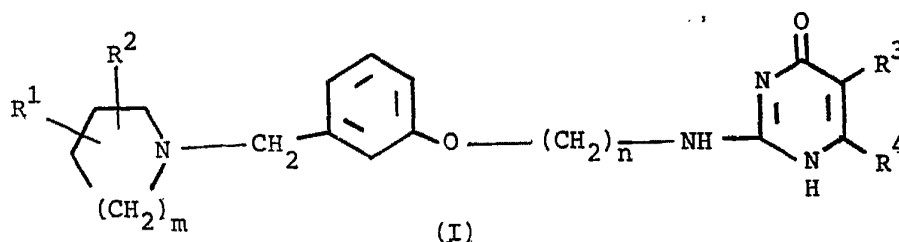
1 Un antagonista H₂ de la histamina es eficaz para el
tratamiento de las enfermedades causadas por la acción fisiol-
lógica de la histamina en la que interviene un receptor H₂ de
la histamina, por ejemplo es eficaz para el tratamiento de la
5 úlcera gástrica causada por hipersecrección de ácido gástrico,
úlcera duodenal, etc., como inhibidores de la secrección del
ácido gástrico.

Asimismo, para la profilaxis y el tratamiento de las
enfermedades gástricas, existen medicamentos que actúan aumen-
10 tando la función protectora normal del organismo además de los
medicamentos antes descritos que inhiben la secrección y estos
medicamentos se denominan "drogas citoprotectoras gástricas"
(drogas citoprotectoras). Como medicamentos de este tipo se
15 conocen las prostaglandinas, etc.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona nuevos derivados de 2-amino
no sustituido-4(1H)-pirimidona representados por la siguiente
fórmula general (I)

20



1 donde :

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

5 R^3 representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con átomos de halógeno, alquenilo sustituido con átomos de halógeno y alquinilo sustituido con átomos de halógeno o un grupo alquilo interrumpido con un átomo de oxígeno o de azufre;

10 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

m representa un número entero de 1 a 3 y

n representa un número entero de 1 a 4;

15 con la condición de que R^4 es un grupo alquilo inferior cuando R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo, m es 2 y n es 3.

20 Los compuestos de esta invención ejercen actividad antagonista de los receptores H_2 de la histamina y actividad citoprotectora gástrica en un solo medicamento y por lo tanto son compuestos muy útiles como fármacos para las enfermedades gástricas, como fármacos antiulcerosos, inhibidores de la secrección de ácido gástrico, etc.

25

— —
— —

1

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

5
10
15
Como compuestos análogos a los de esta invención, se han descrito compuestos que responden a la fórmula general (I) dada antes donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo, R^4 es un átomo de hidrógeno, m es 2 y n es 3, en la patente británica publicada sin examen nº 2.030.979 pero estos compuestos tienen estructuras claramente diferentes de la de los compuestos de esta invención. Asimismo, en la patente europea nº 13.071 se reivindican teóricamente compuestos de fórmula general (I) donde R^1 y R^2 son hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo, R^4 es un grupo alquilo inferior, m es 1 o 2 y n es 3 pero en la mencionada patente no se indica ninguna aplicación práctica en absoluto. Por otra parte, los compuestos de esta invención son muy útiles por su actividad antagonista de los receptores H_2 de la histamina y su actividad citoprotectora gástrica (actividad citoprotectora).

20
A continuación se describen con detalle los compuestos de esta invención representados por la fórmula general antes descrita.

25
La expresión "grupo alquilo inferior" referida a R^1 , R^2 y R^4 en la fórmula general (I) y en otras fórmulas generales que se describirán más adelante significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 5 átomos de carbono

1 no y son ejemplos específicos los grupos metilo, etilo, propi
lo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pen-
tilo (amilo), isopentilo, etc. Asimismo, la expresión "grupo
alquilo" referida a R^3 significa una cadena carbonada lineal
5 o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos espe-
cíficos de los grupos alquilo representados por R^3 los grupos
alquilo inferior antes descritos y además los grupos hexilo,
isohexilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, heptilo, 5-metilhexilo,
1-metilhexilo, 3-etilpentilo, 2-propilbutilo, octilo, 6-metil-
10 heptilo, nonilo, 7-metiloctilo, decilo, 8-metilnonilo, etc.

Los términos "grupo alquenilo" y "grupo alquinilo"
en la fórmula general (I) se refieren a cadenas carbonadas in
saturadas que contienen un doble enlace o un triple enlace,
15 respectivamente, en una o en dos partes de la cadena carbona-
da del grupo alquilo anterior.

Ejemplos específicos de grupos alquenilo y grupos
alquinilo son los grupos vinilo, alilo, 2-butenilo
($\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$), 3-butenilo, 1,3-butanodienilo, 2-pentenilo,
20 isopropenilo ($\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\text{C-}}$), 3-metil-2-butenilo ($\text{CH}_3\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{=CH-CH}_2\text{-}$),
etinilo, 2-propinilo, 3-pentinilo, 2-metil-3-butinilo, etc.

Las expresiones "grupo alquilo, grupo alquenilo y
grupo alquinilo sustituidos cada uno de ellos con átomos de
25 halógeno" se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo

1 donde una o más posiciones opcionales están sustituidas con
un átomo de halógeno, tal como los grupos trifluormetilo, 2-
cloroetilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,2-tri-
fluoretilo, 3,4,4-trifluor-3-butenilo, 2,3,3-trifluorpropeni-
5 lo, etc.

La expresión "grupo alquilo interrumpido con un áto-
mo de oxígeno o de azufre" se refiere a los grupos alquilo an-
tes descritos, de 1 a 10 átomos de carbono, donde una parte
de la cadena carbonada está interrumpida por un átomo de oxí-
10 geno o un átomo de azufre y como ejemplos específicos citare-
mos 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-metiltiopropilo, 2-etil-
tioetilo, 2-isopropiltioetilo, 2-(2-metilpropiltio)etilo, etc.

Asimismo, el término "grupo alcoxi inferior" repre-
15 sentado por B en la fórmula general (III) que será descrita
más adelante significa grupos alcoxi de 1 a 5 átomos de carbo-
no tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, etc.
y la expresión "grupo aralquiltio" significa, por ejemplo,
benciltio, benzhidriltio, tritiltio, etc.

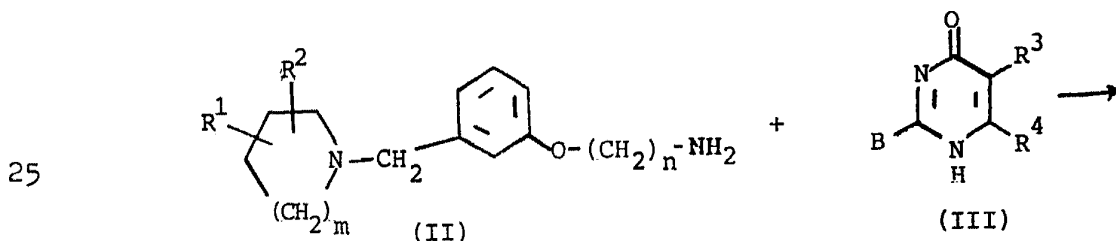
20 Además, las sales de adición de ácidos de los com-
puestos de fórmula general (I) son sales de ácidos minerales
tales como hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfa-
tos, nitratos, fosfatos, etc. o sales de adición de ácidos or-
gánicos como fumaratos, maleatos, picratos, etc.

25

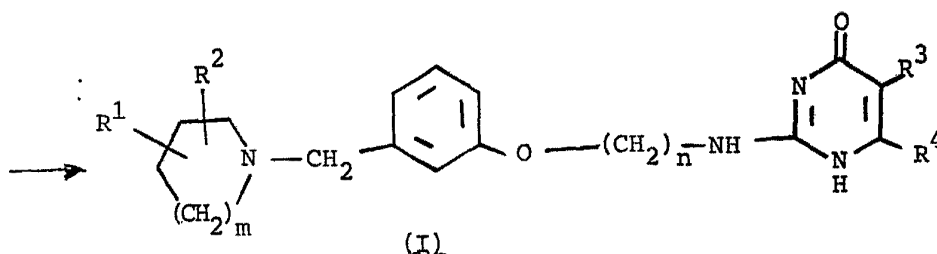
1 Asimismo, los compuestos de esta invención se pre-
sentan como tautómeros 1H y 3H o como hidroxí-tautómeros. Ade-
más, cuando R³, que es un sustituyente del anillo de pirimi-
dona, contiene un doble enlace, existen isómeros cis-trans
5 (isómeros geométricos) originados a partir de este sustituye-
yente. Además, cuando R¹ y R² son ambos un grupo alquilo infe-
rior o uno de ellos es un grupo alquilo inferior y el otro es
un átomo de hidrógeno, de acuerdo con las posiciones del anillo
10 que están sustituidas con R¹ y R², el átomo de carbono de
estas posiciones se convierte en un átomo de carbono asimétrí-
co, de manera que existen isómeros ópticos. Y todos los isóme-
ros, es decir, los tautómeros, los isómeros geométricos, los
isómeros ópticos, etc., están incluidos en esta invención.

15 Los compuestos de esta invención representados por
la fórmula general (I) y sus sales de adición de ácido pueden
ser producidos por diversos procedimientos. A continuación se
describen procedimientos típicos de producción de los compues-
tos de esta invención.

20 Procedimiento de producción A:



1



5

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son los definidos antes y B representa un grupo nitroamino, alquiltio inferior, alcoxi inferior o aralquiltio.

10

Los compuestos de esta invención representados por la fórmula general (I) se obtienen por reacción de una fenoxi alquilamina de fórmula general (II) y un derivado de 2-nitroamino o 2-alquiltio inferior-4(1H)-pirimidona de fórmula general (III).

15

Esta reacción puede efectuarse sin disolvente. Cuando no se utiliza disolvente, es conveniente llevar a cabo la reacción calentando a temperatura elevada. Esta reacción también puede efectuarse en un disolvente orgánico inactivo frente a la reacción, tal como piridina, acetonitrilo, tolueno, dimetoxietano, metanol y etanol con aplicación de calor, preferiblemente a reflujo. Es preferible utilizar cantidades equimoleculares de los compuestos de partida de fórmulas (II) y (III) o un ligero exceso de alguno de ellos.

20

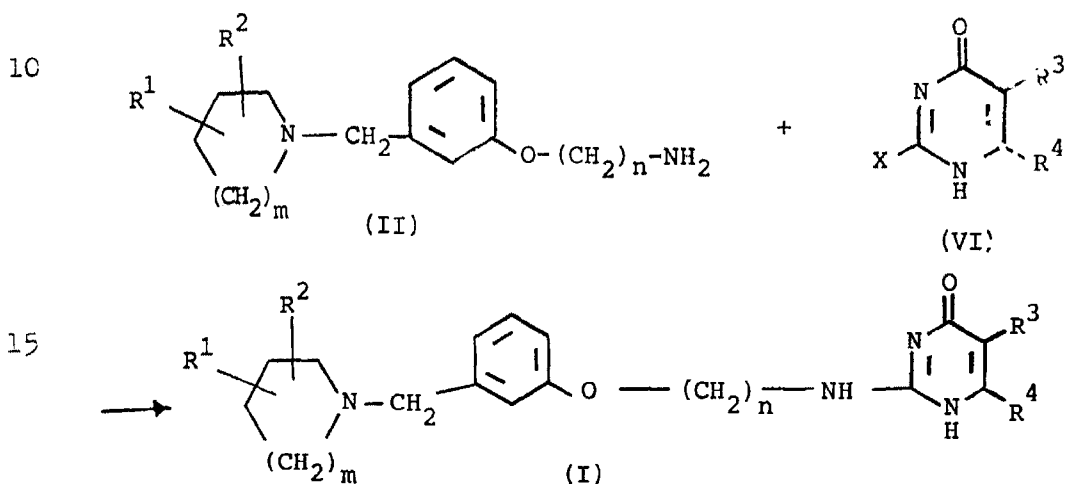
25

Cuando se utiliza una sal del compuesto de fórmula (II) como compuesto de partida y la sal del compuesto se hace

1 reaccionar con un compuesto de fórmula (III) donde B es un
grupo alquiltio inferior, en un disolvente orgánico, si es
necesario es preferible efectuar la reacción con adición de
una base tal como etóxido sódico.

5 El tiempo de reacción se selecciona adecuadamente
teniendo en cuenta las condiciones de reacción empleadas.

Procedimiento de producción B:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son los definidos antes y X re-
20 presenta un átomo de halógeno.

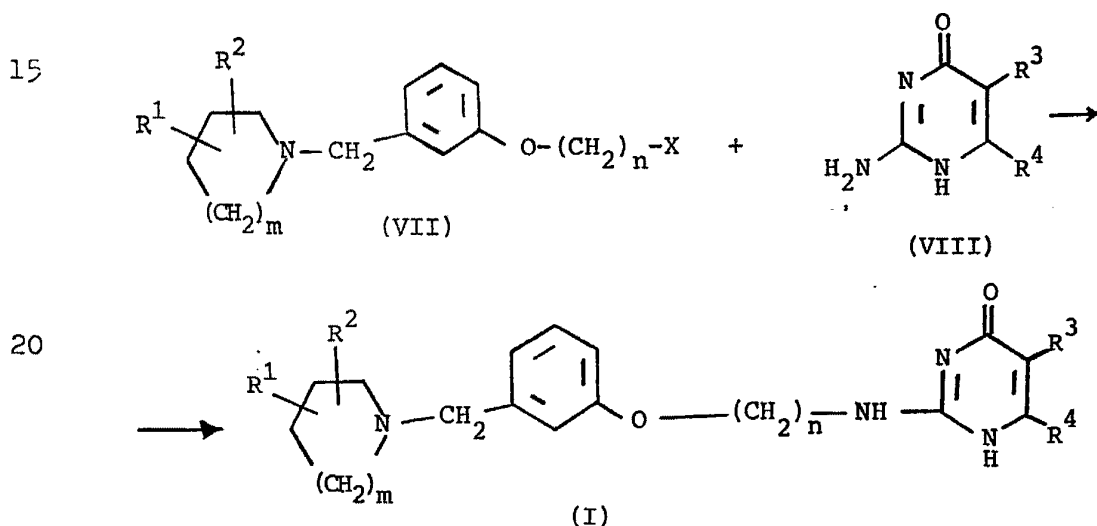
Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser
producidos además por reacción de un compuesto de fórmula (II)
y una 2-halógeno-4(1H)-pirimidona de fórmula general (VI).

25 Ejemplos prácticos del átomo de halógeno represen-
tado por X son yodo, bromo, cloro, etc.

1 La reacción transcurre sin utilizar disolvente pero
es preferible efectuarla en un disolvente orgánico inerte fren
te a la reacción. Son ejemplos adecuados de disolventes orgáni
cos el benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dicloro-
5 metano, dicloroetano, metanol, etanol, etc.

Algunas veces, para que la reacción transcurra sua
vemente, es ventajoso agregar una base terciaria tal como pi
ridina, picolina, N,N-dimetilanilina, trietilamina, etc., o
una base como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógeno-
10 carbonato sódico, etc. En este caso, algunas veces la piridina
puede utilizarse como disolvente para efectuar la reacción.

Procedimiento de producción C:



donde R¹, R², R³, R⁴, X, m y n son los definidos antes.

25 Los compuestos de fórmula general (I) también pueden

1 ser producidos por reacción de un compuesto halogenado de fórmula general (VII) y un derivado de 2-amino-4(1H)-pirimidona representado por la fórmula general (VIII).

La reacción puede practicarse en las mismas condiciones que las descritas para el Procedimiento de producción B.

Los compuestos de esta invención así obtenidos pueden convertirse en sus sales de adición de ácido sometiénolos a las reacciones habituales de formación de sales.

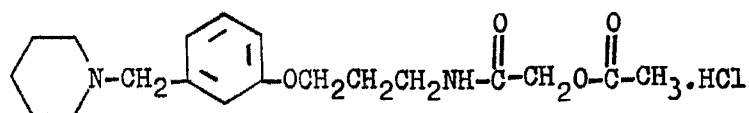
Los compuestos de esta invención así formados pueden ser aislados y purificados mediante operaciones químicas convencionales tales como destilación del disolvente, cristalización, cromatografía en columna, recristalización, etc.

Como los compuestos de fórmula general (I) y sus sales de adición de ácidos proporcionados por esta invención ejercen actividad antagonista de los receptores H₂ de la histamina y actividad citoprotectora gástrica (actividad citoprotectora) en un solo compuesto, son útiles como inhibidores de la secreción de ácido gástrico, como drogas antiulcerosas gástricas, etc., presentando menos reacciones secundarias.

Estos efectos de los compuestos de esta invención han sido confirmados mediante los siguientes experimentos.

Estos experimentos se realizaron también empleando un compuesto conocido, TZU-0460, es decir, hidrocloreuro de N-[3-[3-(1-piperidinilmetil)fenoxi]propil]acetoxiacetamida de

1 fórmula:



5

descrito en la patente europea nº 24.510.

1. Procedimiento experimental.

1) Actividad bloqueante H₂:

El atrio aislado de cobayas se montó en un baño de
10 órganos conteniendo solución de Krebs-Henseleit gasificado con
95 % de O₂ y 5 % de CO₂ a 37°C. El movimiento espontáneo del
atrio se registró mediante un extensímetro (Nihon-Koden. SB-1T)
en un polígrafo (Nihon Koden, RM-6200). El tejido se expuso a
las drogas ensayadas durante 30 minutos antes del tratamiento
15 con histamina 5 x 10⁻⁶M. Para cada preparación se determinó
la dosis de la droga ensayada que producía un bloqueo del 50
% de la respuesta cronotrópica a la histamina.

2) Actividad inhibidora de la secreción gástrica:

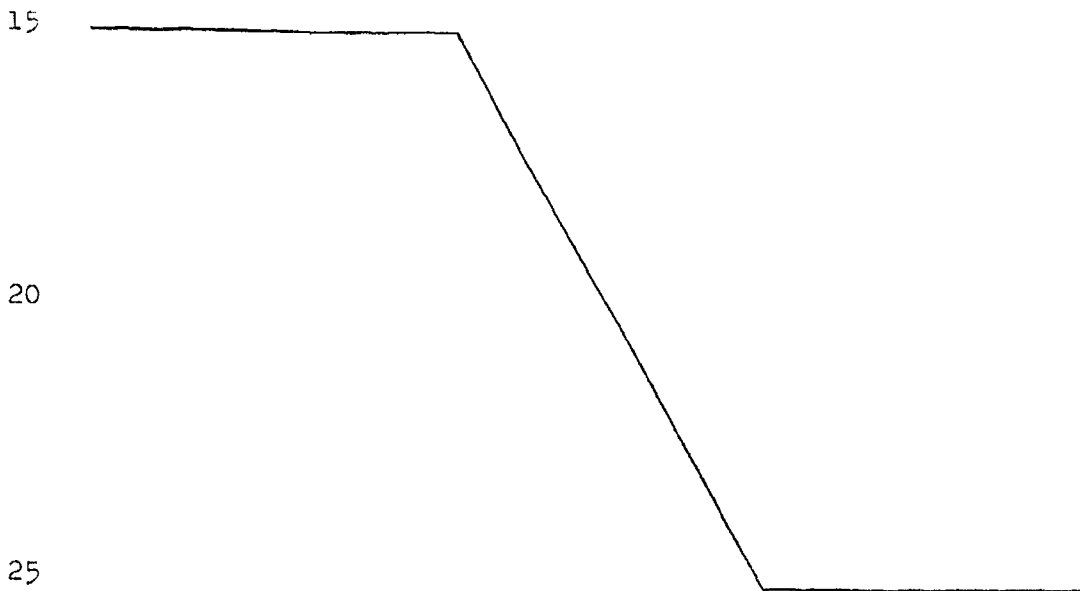
20 Unas ratas macho Wistar (de unos 200 g) se mantuvie
ron en ayunas pero con libre acceso al agua durante 24 horas
antes del experimento. Se ligó el píloro después de realizar
bajo anestesia con éter una incisión en la línea central ab-
dominal. Cuatro horas más tarde los animales se sacrificaron
para recoger el jugo gástrico. Los compuestos ensayados se
25 administraron por vía oral una hora antes de ligar el píloro.

1 El jugo gástrico (0,5 ml) se valoró frente a NaOH
0,05N hasta pH 7,0 para determinar la concentración de ácido,
empleando un valorador automático (Hiranuma Sangyo Co., Com-
tite 7). Se calculó la producción total de ácido como el pro-
5 ducto del volumen gástrico por la concentración de ácido.

3) Citoprotección gástrica:

Unas ratas macho Wistar (de unos 200 g) se mantuvie-
ron en ayunas durante 24 horas y privadas de agua durante 18
horas antes del experimento.

10 Una hora después de la administración por vía oral
de los compuestos a ensayar se administró a las ratas por vía
oral 1 ml/rata de etanol absoluto. Una hora más tarde, se sa-
crificaron los animales para medir las lesiones gástricas (mm^2).



1 2. Resultados de los ensayos.

Ej. nº	1) Bloqueo H ₂ Atrio de co baya DE ₅₀	2) Antisecre ción Rata sacrifi cada a las 4 horas DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	3) Citoprotec ción Ulcera causada por etanol en la rata, DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	DL ₅₀ (i.v.)	
5	1	> 10 ⁻⁶	2,6	6,0	-
	4	4,2 x 10 ⁻⁷	6,4	5,8	61,1
	5	8,9 x 10 ⁻⁶	19,0	9,6	-
	7	5,1 x 10 ⁻⁷	6,1	6,6	-
10	9	2,1 x 10 ⁻⁷	3,1	23,3	-
	12	6,1 x 10 ⁻⁷	16,4	6,7	42,5
	14	8,2 x 10 ⁻⁷	9,9	41,4	-
	15	4,0 x 10 ⁻⁷	10,9	25,4	-
	26	3,6 x 10 ⁻⁷	5,2	20,5	-
15	30	1,7 x 10 ⁻⁷	18,0	17,0	-
	31	2,9 x 10 ⁻⁷	30,1	13,6	-
	TZU-0460	3,7 x 10 ⁻⁷	35,1	46,4	-

20 Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula general (I) o una de sus sales de adición de ácidos pueden prepararse por métodos convencionales utilizando los vehículos y excipientes habituales.

25 Los compuestos de fórmula general (I) o sus sales de adición de ácidos pueden ser administrados por vía oral o parenteral. En la administración oral, el compuesto de fórmu

1 la (I) o su sal de adición de ácido puede ser formulado como
jarabe, tabletas, cápsulas, etc. El jarabe está constituido
por una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) o
una sal de adición de ácido del mismo, un agente edulcorante,
5 etc., en un vehículo líquido apropiado como etanol, glicerol
y agua. Asimismo, en el caso de las tabletas, puede utilizars
se un vehículo común utilizado para preparados sólidos tales
como almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.

10 En la administración parenteral, el medicamento es
ta constituido por una solución o suspensión del compuesto
de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo en un
vehículo acuoso esterilizado o en un aceite parenteralmente
aceptable.

15 Las composiciones farmacéuticas preferidas de esta
invención se encuentran en forma de dosis unidad tal como ta
bletas o cápsulas, que pueden ser administradas por el pro-
pio paciente.

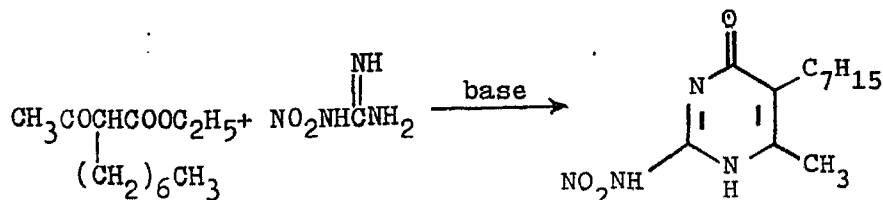
20 Las dosis se determinan adecuadamente teniendo en
cuenta los síntomas, edad, sexo, etc. del paciente pero habi
tualmente esta dosis es de 30 a 400 mg por adulto y día,
que se administra de una sola vez o en 2 a 4 veces.

25 Esta invención será descrita ahora con más detalle
mediante los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos.

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5



10

En 35 ml de metanol absoluto se disuelven 0,80 g de sodio metálico, se agregan 3,2 g de nitroguanidina a la solución y la mezcla se agita a reflujo durante 45 minutos. Después se añaden a la mezcla 6,1 g de 2-heptil-3-oxobutanoato de etilo y la mezcla resultante se agita durante la noche a reflujo. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, se agregan 100 ml de agua al residuo. La solución así formada se acidula por adición de ácido clorhídrico concentrado para depositar cristales que se recogen por filtración y se recristalizan en etanol para dar 4,61 g de 5-heptil-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-pirimidona con un punto de fusión de 159,5-160,6°C.

15

Espectro de masas (IE) m/z: 268 (M⁺).

20

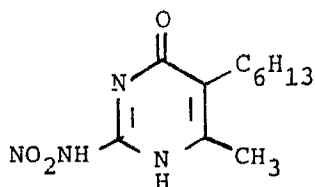
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 1, se obtuvieron los siguientes compuestos:

25

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

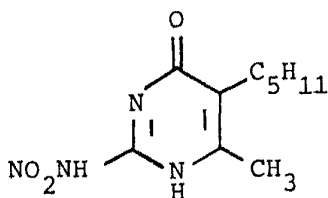
5



5-Hexil-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-pirimidona, p.f.
161,0-162,0°C. Espectro de masas (IE) m/z: 254 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

10



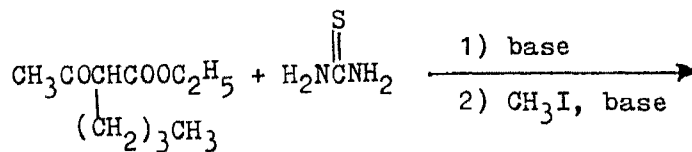
15

6-Metil-2-nitroamino-5-pentil-4(1H)-pirimidona, p.f.
164,0-165,0°C.

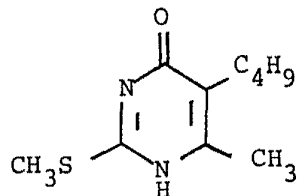
Espectro de masas (IE) m/z: 240 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

20



25

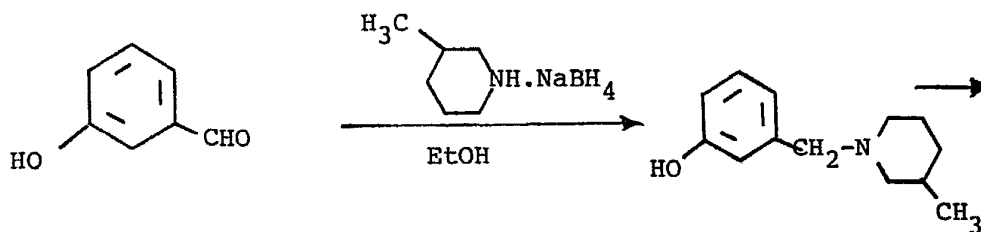


1 En 20 ml de etanol absoluto se disuelven 0,58 g de
sodio metálico y después de agregar 4,66 g de 2-butil-3-oxo-
butanoato de etilo y a continuación 1,9 g de tiourea, la mez-
cla se agita a reflujo durante una hora. Se separa el disol-
5 vente por destilación a presión reducida, se agregan 20 ml
de agua al residuo así formado y la solución obtenida se aci-
dula con ácido clorhídrico concentrado para depositar cris-
tales que se recogen por filtración y se recrystalizan en
etanol. Sobre 40 ml de agua se vierten 2,52 g de los crista-
10 les así obtenidos, 1,85 g de yoduro de metilo y 1,05 g de hi-
dróxido sódico y la mezcla se agita durante hora y media a
70°C y después durante la noche a la temperatura ambiente. La
solución así formada se acidula con ácido clorhídrico concen-
15 trado para depositar cristales que se recogen por filtración
y se lavan con agua para dar 2,47 g de 5-butil-6-metil-2-me-
tilitio-4(1H)-pirimidona con un punto de fusión de 154,0-155,0°C.

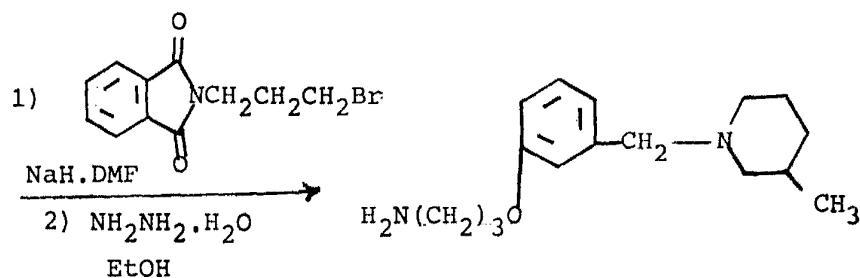
Espectro de masas (IE) m/z: 212 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

20



1



5

3-[m-(3-Metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina:

10

(a) A 250 ml de etanol absoluto se agregan 20,0 g de m-hidroxibenzaldehido y 42,0 g de 3-metilpiperidina y la mezcla se enfría por debajo de 5°C mediante un baño de agua de hielo, seguido de agitación. Al cabo de 20 minutos, se agregan a la solución 6,2 g de borohidruro sódico y después de agitar la mezcla durante 21 horas a la temperatura ambiente, el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Después se agregan al residuo así formado 300 ml de ácido clorhídrico al 10 % para obtener una solución acuosa ácida. La solución acuosa se lava tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo y después se alcaliniza haciendo pasar a través de la misma amoniaco gaseoso y enfriando con hielo para depositar cristales que se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 28,7 g de m-(3-metilpiperidinometil)fenol con un punto de fusión de 150-160°C.

15

20

Espectro de masas (m/z): 204 (M⁺ + 1).

25

(b) En 250 ml de N,N-dimetilformamida absoluta se disuelven 27,0 g de m-(3-metilpiperidinometil)fenol así obte-

1 nido, después se agregan a la solución enfriada con hielo
5,8 g de hidruro sódico y después de agitar la mezcla duran
te 20 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 36,0 g
de N-(3-bromopropil)ftalimida seguido de agitación durante
5 16 horas a 70°C. Después el disolvente se separa por desti
lación de la mezcla de reacción a presión reducida, se agre
gan 350 ml de agua al residuo así formado y el producto se
extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y el
10 disolvente se separa por destilación a presión reducida. Se
agregan 200 ml de etanol al residuo así formado para conver
tirlo en una solución homogénea, se añaden después 4,3 g de
hidrato de hidrazina a la solución y la mezcla se calienta
a reflujo durante 9 horas. La materia insoluble se separa por
15 filtración, el disolvente se destila a presión reducida y el
residuo así formado se purifica por cromatografía en columna
empleando como eluyente cloroformo-metanol-amoniaco para dar
14,0 g del producto deseado en forma oleosa.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)
 δ (ppm): 0,81 (3H, d), 1,40-2,25 (11H, m), 2,72-2,97 (4H, m),
3,43 (2H, s), 4,04 (2H, t), 6,70-7,30 (4H, m).

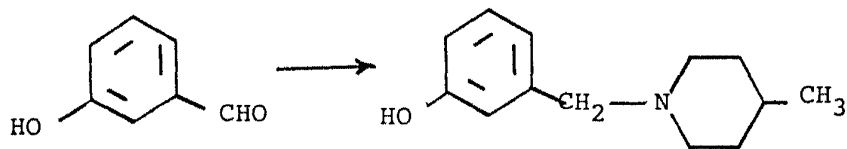
Espectro de masas (m/z): 262 (M^+), 219, 188.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referen
cia 5, se obtienen los siguientes compuestos crudos.

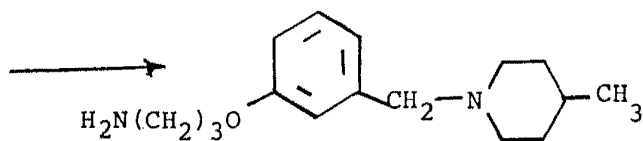
1

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

5



10



(a) m-(4-Metilpiperidinometil)fenol

Espectro de masas (m/z): 204 ($M^+ - 1$).

(b) 3-[m-(4-Metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina.

15

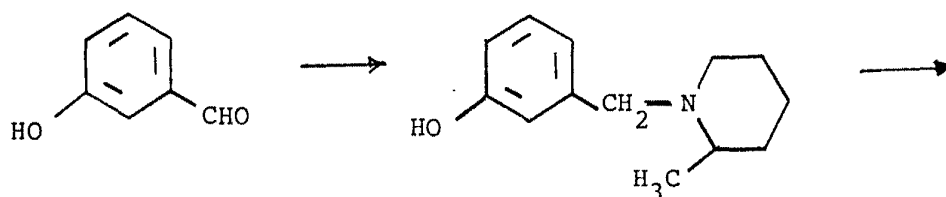
Espectro de RMN (en $CDCl_3$) δ (ppm): 0,89 (3H, d),
1,04-2,03 (11H, m), 2,70-2,96 (4H, m), 3,43 (2H, s), 4,05 (2H,
t), 6,78-7,31 (4H, m).

Espectro de masas: (m/z) 261 ($M^+ - 1$), 204, 165.

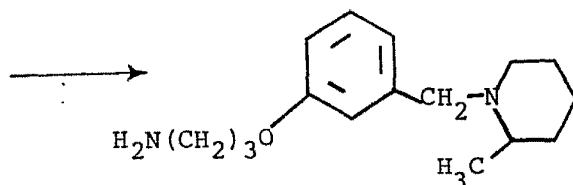
EJEMPLO DE REFERENCIA 7

20

25



1



5

(a) m-(2-Metilpiperidinometil)fenol

Espectro de masas: (m/z) 205 (M^+)

(b) 3-[m-(2-Metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina.

Espectro de RMN (en $CDCl_3$) δ (ppm): 1,14 (3H, d),

1,20-2,11 (11H, m), 2,28 (1H, m), 2,60-3,22 (4H, m), 3,88-4,12

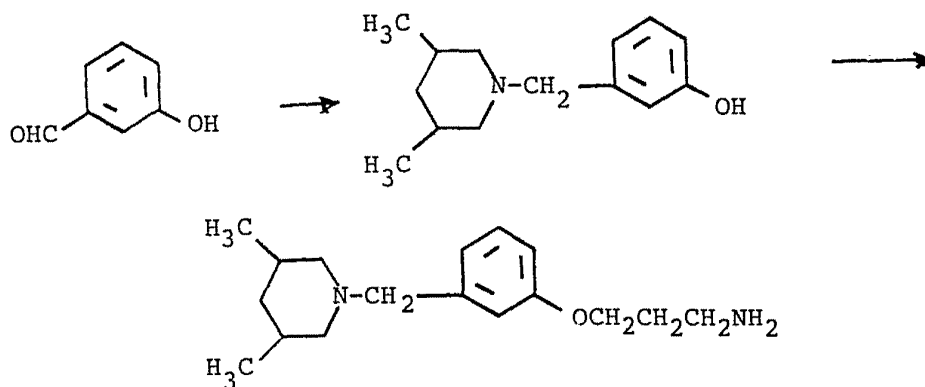
10

(3H, m), 6,64-7,32 (4H, m).

Espectro de masas: (m/z) 261 ($M^+ - 1$), 247, 190.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

15



20

(a) m-(3,5-Dimetilpiperidinometil)fenol.

Espectro de masas: (m/z) 219 (M^+).

25

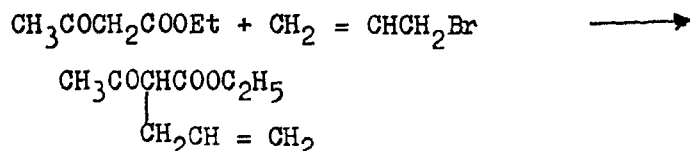
(b) 3-[m-(3,5-Dimetilpiperidinometil)fenoxi]propil-
amina.

1 Espectro de RMN (en DMSO-d₆) δ (ppm): 0,76 (3H, d),
0,90 (3H, d), 1,12-2,12 (8H, m), 2,20-3,10 (6H, m), 3,36 (2H,
s), 3,98 (2H, s), 6,68-7,26 (4H, m).

Espectro de masas (m/z) 276 (M⁺), 165.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 9



10

15

20

En 100 ml de etanol absoluto se disuelven 2,14 g de sodio metálico en corriente de nitrógeno y a la solución se agregan 12,1 g de acetoacetato de etilo y después 11,3 g de bromuro de alilo. La mezcla se agita durante un día a la temperatura ambiente y después durante 6 horas a reflujo y a continuación el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Al residuo así formado se agregan 100 ml de agua y el producto se extrae dos veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Se recoge la capa orgánica formada y después de secar con sulfato magnésico se separa el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo oleoso obtenido se destila a presión reducida para dar 9,3 g del producto deseado.

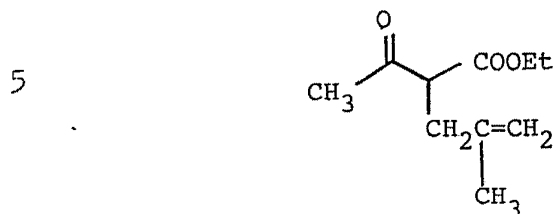
Punto de ebullición: 110-113°C (35 mm Hg).

Espectro de masas: (m/z) 171 (M⁺ + 1).

25

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referen-
cia 9, se prepararon los siguientes compuestos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

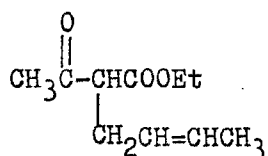


p.e. 110-112°C (22 mm Hg).

Espectro de masas: (m/z) 185 (M⁺ + 1).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

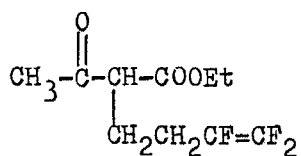


p.e. 60-61°C (0,3-0,4 mm Hg).

Espectro de masas: (m/z) 185 (M⁺ + 1).

15

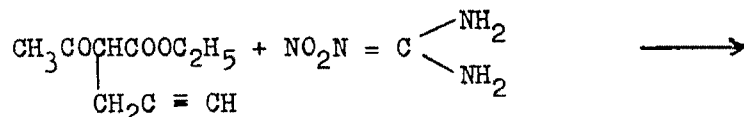
EJEMPLO DE REFERENCIA 12



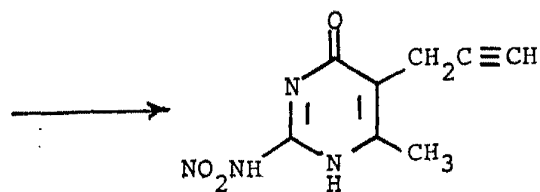
20

p.e. 103-107°C (12 mm Hg).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13



1



5

En 60 ml de metanol absoluto se disuelven 0,68 g de sodio metálico, se agregan 3,09 g de nitroguanidina y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Se deja enfriar, la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se agrega una solución de 5,0 g de (α -propinil)acetoacetato de etilo en 30 ml de metanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas.

10

El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo así formado se disuelve en 100 ml de agua y la solución se extrae tres veces con 50 ml de éter cada vez. La capa acuosa así formada se acidula con ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría con hielo y los cristales obtenidos se recogen por filtración para dar 2,93 g de 2-nitroamino-5-propinil-6-metil-4-pirimidona con un punto de ebullición superior a 300°C.

15

20

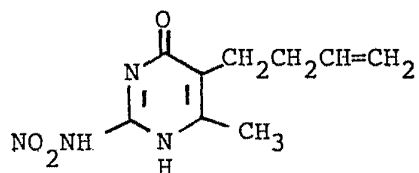
Espectro de masas: (m/z) 208 (M^+), 162.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 13, se obtuvieron los siguientes compuestos.

25

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 14



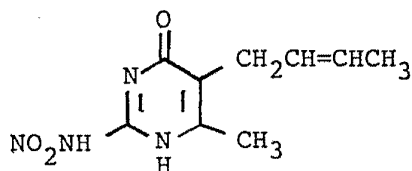
5

p.f. 139-140°C.

Espectro de masas: (m/z) 224 (M⁺), 183.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

10

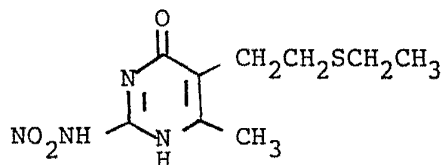


p.f. 162-164°C (desc.).

Espectro de masas: (m/z) 224 (M⁺), 162.

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 16



20

p.f. 184-186°C (desc.).

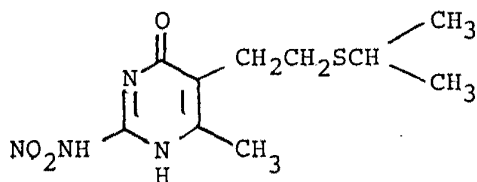
Espectro de masas: (m/z) 258 (M⁺)

25

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

5

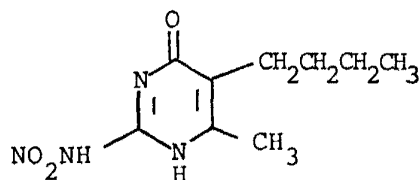


p.f. 186-187°C (desc.).

Espectro de masas: (m/z) 272 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

10



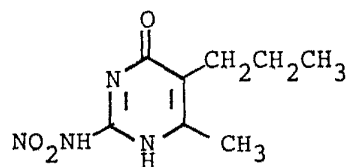
p.f. 163-164°C.

Espectro de masas: (m/z) 226 (M⁺).

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

20



p.f. 166-167°C (recristalizado en etanol).

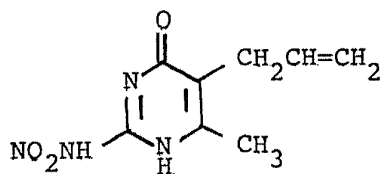
Espectro de masas: (m/z) 212 (M⁺).

25

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

5

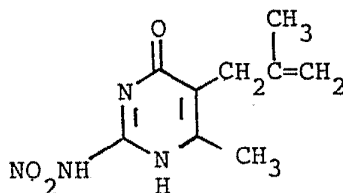


p.f. 158-159°C (recristalizado en etanol).

Espectro de masas: (m/z) 210 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

10



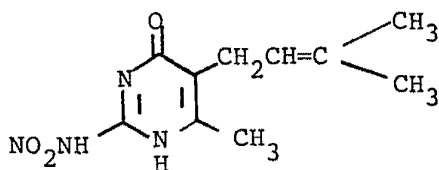
15

p.f. 183-185°C (recristalizado en etanol).

Espectro de masas: (m/z) 224 (M⁺)

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

20



25

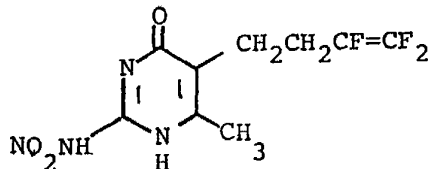
p.f. 185-186°C (recristalizado en etanol).

Espectro de masas: (m/z) 238 (M⁺).

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

5



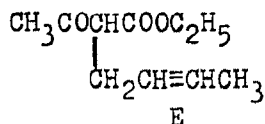
p.f. 172-173°C.

Espectro de masas: (m/z) 278 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

10

Síntesis de 2-[2-(E)-butenil]-3-oxobutanoato de etilo



15

20

25

En 290 ml de etanol se disuelven 11,1 g de sodio metálico en corriente de nitrógeno gaseoso. A la solución se agrega una solución de 62,5 g de 3-oxobutanoato de etilo en 290 ml de tolueno y después una solución de 56,0 g de 1-cloro-2(E)-buteno [sintetizado por el método de R.M. Magid y col. (Tetrahedron Letters, 1977, 2999)] en 200 ml de tolueno y después de agitar la mezcla resultante durante todo el día y la noche a la temperatura ambiente, la mezcla se agita durante 3,5 horas más a reflujo. Los disolventes se separan por destilación a presión reducida, se agrega agua al residuo así obtenido y la mezcla se acidula debilmente con una solu-

1 ción acuosa de cloruro amónico. El producto se extrae con
cloruro de metileno, el extracto se seca con sulfato magné-
sico anhidro y se destila para dar 46,5 g del producto de-
seado.

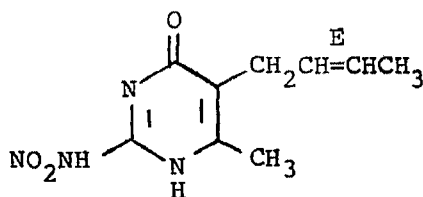
5 p.e. 100-105°C/13 mm Hg.

Espectro de masas: (m/z) 185 (M⁺ + 1).

(Se confirma por el espectro de RMN ¹³C que la re-
lación trans/cis es 96,3/3,7).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

10 Síntesis de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-nitroamino-
4-(1H)-pirimidona



20 A 200 ml de metanol se agregan 104 ml de una solu-
ción metanólica al 28 % de metóxido sódico y después 30,4 g
de nitroguanidina y la mezcla así obtenida se agita durante
45 minutos a reflujo. Después de enfriar la mezcla, se agrega
a la misma una solución de 51 g de 2-[2-(E)-butenil]-3-oxobuta-
noato de etilo en 50 ml de metanol y la mezcla resultante se
agita durante todo el día y la noche a reflujo. El disolvente
se separa por destilación de la mezcla de reacción así obteni-
da, a presión reducida. Al residuo así formado se agregan 300

25

1 ml de agua y después de lavar la mezcla con cloruro de meti-
leno, se ajusta el pH de la solución acuosa a 4 con ácido
clorhídrico concentrado para depositar cristales que se reco-
gen por filtración y se recristalizan en etanol para dar 36,1
5 g del producto deseado.

p.f. 158,5-159,5°C.

Espectro de masas: (m/z) 224 (M⁺).

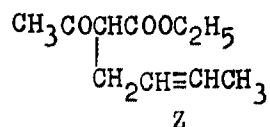
(Se confirma por HPLC que la relación trans/cis es
98,8/1,2).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

Síntesis de 2-[2-(Z)-butenil]-3-oxobutanoato de
etilo

15



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referen-
cia 24 a excepción de que se utiliza 1-cloro-2(Z)-buteno en
lugar de 1-cloro-2(E)-buteno, se obtiene el producto deseado.

p.e. 100-106°C/12 mm Hg.

20

Espectro de masas: (m/z) 185 (M⁺ + 1).

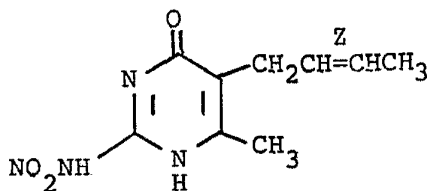
Se confirma por RMN ¹³C que la relación trans/cis
es 14,5/85,6.

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

25

Síntesis de 5-[2-(Z)-butenil]-6-metil-2-nitroamino-

1 4(1H)-pirimidona



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 25 a excepción de que se utiliza 2-[2-(Z)-butenil]-3-oxobutanoato de etilo en lugar de 2-[2-(E)-butenil]-3-oxobutanoato de etilo, se obtiene el producto deseado:

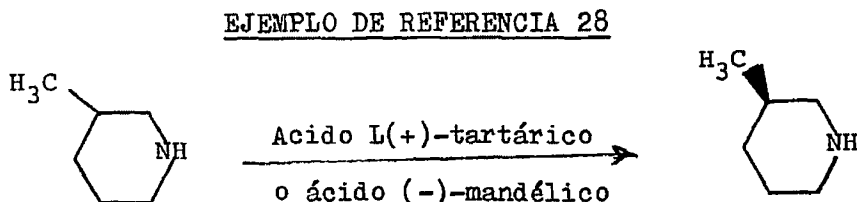
10

p.f. 149,5-153,5°C.

Espectro de masas: (m/z) 224 (M⁺).

(Se confirma por HPLC que la relación trans/cis es 2,7/97,3).

15



20

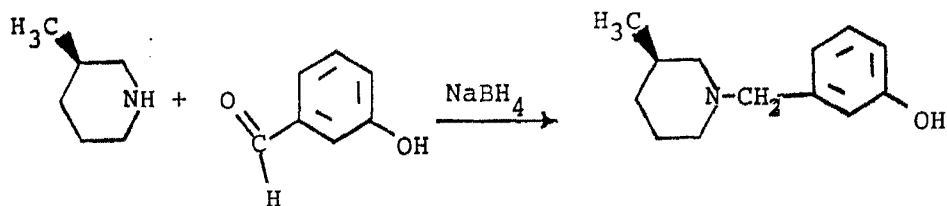
Resolviendo ópticamente 3-metilpiperidina con ácido L(+)-tartárico o ácido (-)-mandélico, siguiendo el método descrito en "Gazz. Chim. Ita., 102, 201 (1972)" o "Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharmacol.", se obtiene R-(-)-3-metilpiperidina.

25

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

5



10

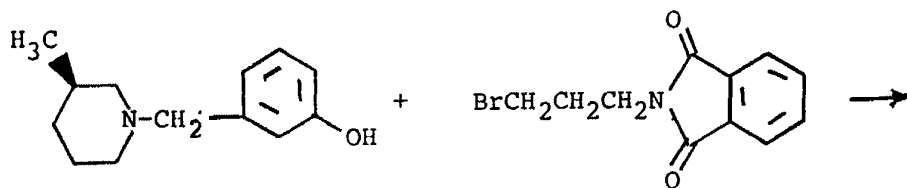
15

20

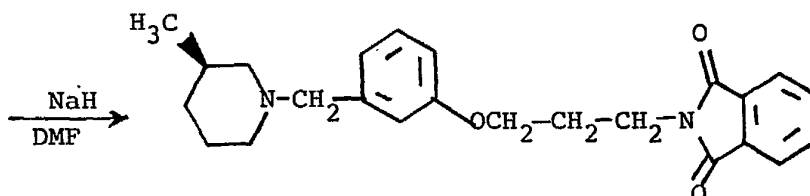
En 150 ml de etanol se disuelven 10,66 g de R-(-)-3-metilpiperidina y 10,93 g de 3-hidroxibenzaldehido y después se agregan a la solución enfriada con hielo 3,38 g de borohidruro sódico. Se deja que la temperatura de la mezcla ascienda hasta la ambiente y se agita durante 20 horas. El disolvente se separa por destilación a presión reducida, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido y después de lavar la solución así obtenida con acetato de etilo, se recupera la capa acuosa formada y se basifica por adición de amoníaco acuoso para depositar cristales que se recogen por filtración, se lavan con agua y después se recristalizan en acetonitrilo para dar 12,0 g de 3-[(R)-(-)-3-metilpiperidino]metil]fenol con un punto de fusión de 122-123°C y una rotación óptica de $[\alpha]_D^{23} = -14,3^\circ$ (c = 2,3, CHCl₃).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

25



1



5

En 80 ml de dimetilformamida seca se suspenden 2,5 g de una solución oleosa de hidruro sódico al 60 % y después de agregar 11,8 g de 3-[(R)-(-)-3-metilpiperidino]metil]fenol enfriando con hielo, la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se añaden a la mezcla 15,4 g de N-(3-bromopropil)ftalimida, se agita la mezcla resultante durante 20 horas a 70°C y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo formado se disuelve en 300 ml de acetato de etilo y la solución obtenida se lava varias veces con agua. Se recupera la capa orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro, se destila el disolvente a presión reducida y el residuo formado se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-hexano para dar 20,65 g de N-[3-[[3-(R-(-)-3-metilpiperidino)metil]fenoxi]propil]ftalimida oleosa con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{23} -5,90^\circ$ (c = 1,9, CHCl₃).

15

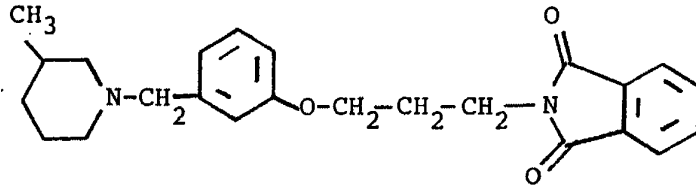
20

25

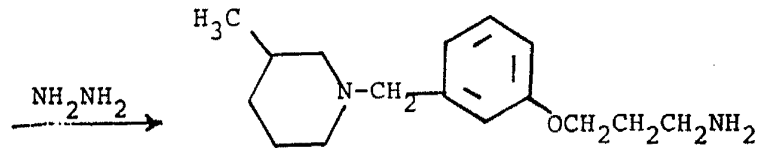
1

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

5



10



15

20

En 150 ml de etanol se disuelven 20,65 g de N-[3-
[[3-(R-(-)-3-metilpiperidino)metil]fenoxi]propil]ftalimida y
después de agregar 2,6 g de hidrato de hidrazina, se calien-
ta la mezcla a reflujo durante 10 horas. La materia insolu-
ble cristalina se separa por filtración de la mezcla de reac-
ción, se concentran las aguas madres y el residuo formado se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice emplean-
do como eluyente una mezcla disolvente de cloroformo, metanol
y amoniaco acuoso para dar 3,24 g de 3-[3-(R-(-)-metilpiperi-
dino)fenoxi]propilamina con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{23} -8,83^\circ$
(c = 7,5, CHCl₃).

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

Resolución óptica de

25

1



5

Se forma una sal a partir de 16,5 g de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y 18,9 g de ácido D(-)-tartárico en metanol y el producto se recristaliza ocho veces en metanol para dar 4,02 g de D(-)-tartrato de 3-[3-(R(-)-3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina con un punto de fusión de 159-160°C, $[\alpha]_D^{23} -20,58^\circ$ (c = 1,02, H₂O).

10

El D(-)-tartrato así obtenido se disuelve en agua y después de basificar la solución con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %, el producto se extrae con acetato de etilo. El extracto obtenido se seca con carbonato potásico anhidro y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida para dar 1,92 g de 3-[3-(R(-)-3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino, $[\alpha]_D^{23} -8,87^\circ$ (c = 7,92, CHCl₃).

15

20

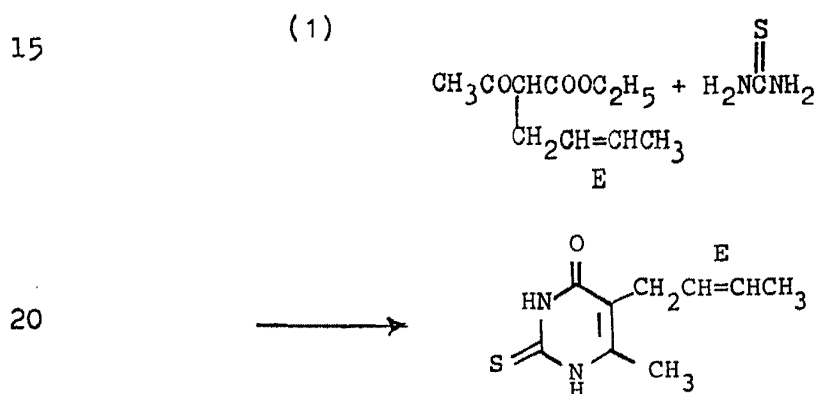
Después se reúnen las aguas madres de las tres primeras recristalizaciones de D(-)-tartrato de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo formado se disuelve en agua. La solución acuosa obtenida se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %, se extrae el producto con acetato de etilo y después de secar el extrac-

25

1 to con carbonato potásico anhidro, el disolvente se separa
por destilación a presión reducida para dar 8,89 g de 3-[3-
(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina, $[\alpha]_D^{23} +3,2^\circ$
(c = 2,68, CHCl₃). A esta amina se agregan 10,17 g de ácido
5 L(+)-tartárico en metanol para formar una sal que se recris-
taliza 6 veces en metanol para dar 2,91 g de L(+)-tartrato
de 3-[3-(S-(+)-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina con
un punto de fusión de 158-160°C y una rotación óptica de
10 $[\alpha]_D^{23} -21,43^\circ$ (c = 1,96, H₂O).

A partir del tartrato se obtienen 1,56 g de 3-[3-
(S-(+)-3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina, $[\alpha]_D^{23} +8,60^\circ$
(c = 3,49, CHCl₃) por un método conocido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 33



A 100 ml de metanol se agregan 42 ml de una solución
metanólica de metóxido sódico al 28 % y 8,26 g de tiourea, la
25 mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se agregan 20 g

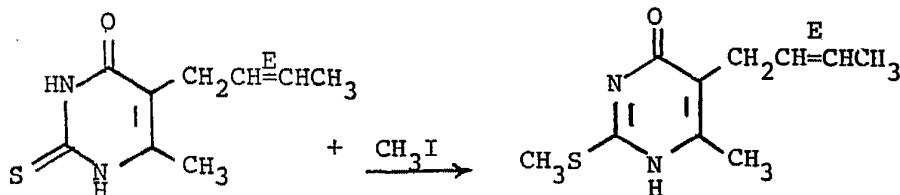
1 de 2-[2-(E)-butenil]-3-oxobutanoato de etilo a la mezcla a la
temperatura ambiente y la mezcla resultante se calienta a re-
flujo durante 15 horas. El disolvente se separa por destila-
ción a presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml
5 de agua. La solución así obtenida se lava con cloruro de meti-
leno y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico concentrado pa-
ra depositar cristales que se recogen por filtración, se la-
van con agua y se secan para dar 14,43 g de 5-[2-(E)-butenil-
6-metil]-2-tiouracilo.

10

El producto presenta un punto de fusión de 226-227°C
cuando se recristaliza en etanol.

(2)

15



20

En 20 ml de agua se disuelven 1,04 g de hidróxido
sódico, se agregan 30 ml de etanol y 5,0 g de 5-[2-(E)-butenil]-
6-metil-2-tiouracilo, se disuelve, se agregan 3,9 g de yoduro
de metilo y la mezcla resultante se calienta a 60°C durante
30 minutos.

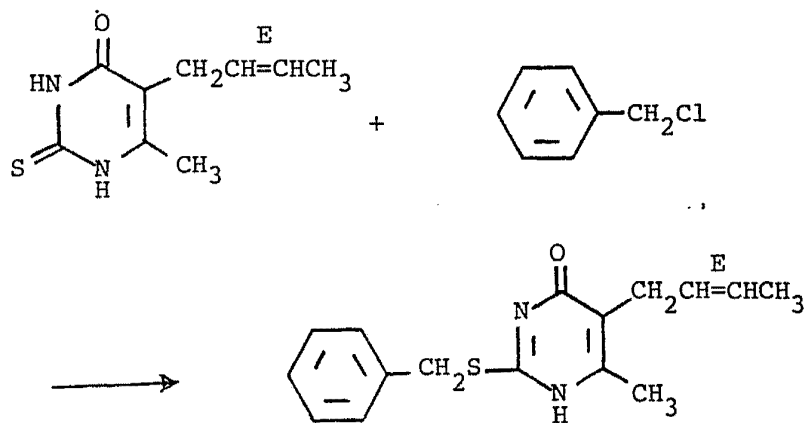
25

Después se añaden a la mezcla de reacción 20 ml de
agua y la mezcla se enfría con hielo para depositar cristales

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

5



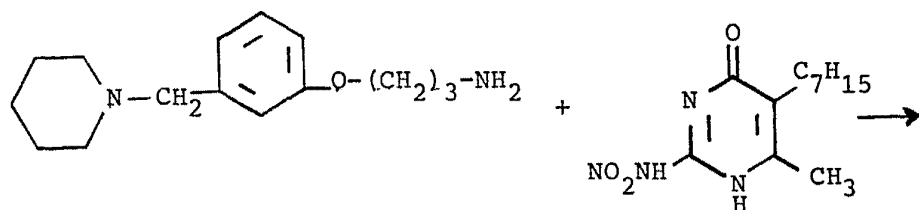
10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 33 (2), a excepción de que se emplea cloruro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtiene 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-benciltio-4(1H)-pirimidona con un punto de fusión de 154-155^o C.

15

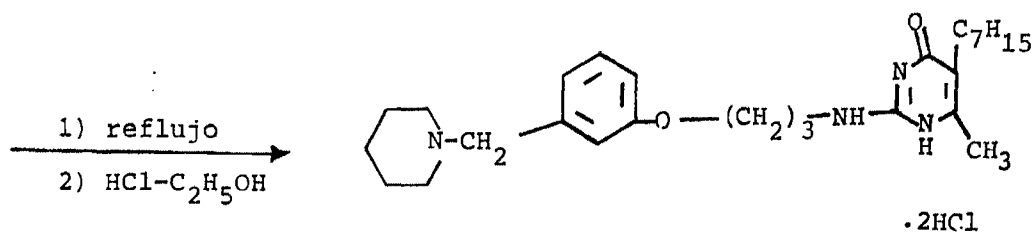
EJEMPLO 1

20



25

1



5

10

15

A 40 ml de piridina se agregan 1,49 g de 3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamina y 1,48 g de 5-heptil-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-pirimidona y la mezcla se agita a reflujo durante 60 horas. Se separa el disolvente por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo-metanol). El producto así obtenido se trata con cloruro de hidrógeno etanólico para formar cristales que se recristalizan en acetonitrilo para dar 2,25 g de dihidrocloruro de 5-heptil-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 170,0-174,0°C.

Análisis elemental para C₂₇H₄₂N₄O₂.2HCl:

20

	C	H	N	Cl
Calculado, %:	61,47	8,41	10,62	13,44
Encontrado, %:	61,24	8,63	10,79	13,52

Espectro de masas (IE) m/z: 454 (M⁺).

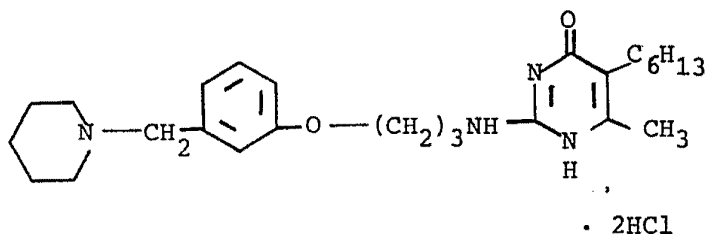
25

Siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos.

1

EJEMPLO 2

5



Dihidrocloruro de 5-hexil-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

Propiedades fisicoquímicas:

10

(i) p.f. 162,0-165,0°C.

(ii) Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl$:

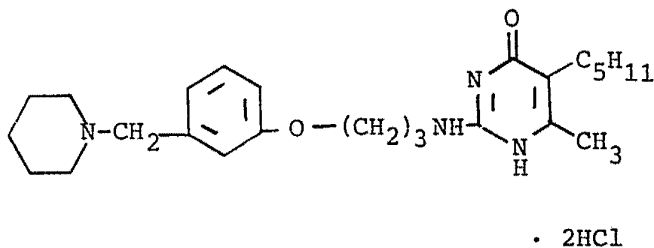
	C	H	N	Cl
Calculado, %	60,81	8,24	10,91	13,81
Encontrado, %	60,41	8,32	10,94	13,80

15

(iii) Espectro de masas (IE) m/z: 440 (M^+)

EJEMPLO 3

20



Dihidrocloruro de 6-metil-5-pentil-a-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

25

(i) p.f. 170,0-175,0°C.

1

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2 \cdot 2HCl$:

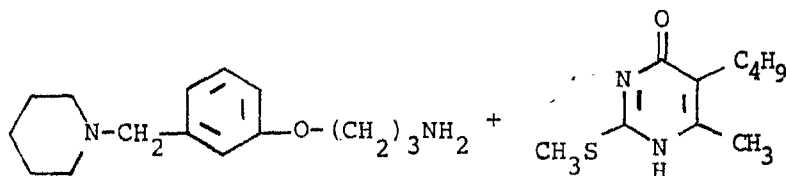
	C	H	N	Cl
Calculado, %	60,11	8,07	11,22	14,19
Encontrado, %	59,85	8,25	11,20	14,34

5

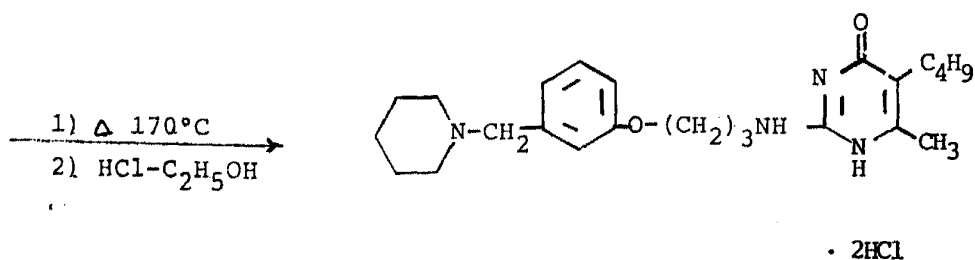
(iii) Espectro de masas (IE) m/z : 426 (M^+).

EJEMPLO 4

10



15



20

Después de hacer reaccionar 1,8 g de 3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamina y 1,5 g de 5-butil-6-metil-2-metiltio-4(1H)-pirimidona durante 5 horas a 170°C, el producto de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo-metanol). El producto se trata con cloruro de hidrógeno etanólico para formar cristales que se recristalizan en etanol/acetato de etilo pa-

25

1 ra dar 1,0 g de dihidrocloruro de 5-butil-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 171,0-174,0°C.

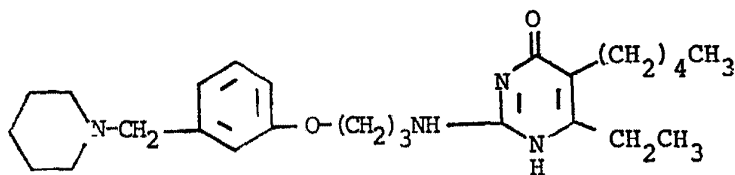
5 Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_4O_2 \cdot 2HCl$:

	C	H	N	Cl
Calculado, %	59,38	7,89	11,54	14,60
Encontrado, %	59,11	8,17	11,42	14,58

Espectro de masas (IE) m/z: 412 (M^+).

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos.

EJEMPLO 5



• 2HCl • 2H₂O

Dihidrato de dihidrocloruro de 6-metil-5-pentil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

20 (i) p.f. 106-108°C (recristalizado en éter-hexano).

(ii) Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$:

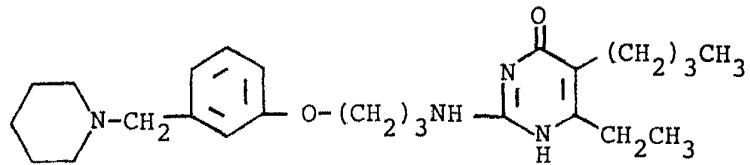
	C	H	N	Cl
Calculado, %	56,82	8,44	10,19	12,90
Encontrado, %	56,70	8,48	10,17	13,03

25 (iii) Espectro de masas (FAB): (m/z) 441 ($M^+ + 1$).

1

EJEMPLO 6

5



. 2HCl. H₂O

Monohidrato de dihidrocloruro de 5-butil-6-etil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

10

(i) p.f. 110-122°C (recristalizado en éter-acetonitrilo).

(ii) Análisis elemental para C₂₅H₃₈N₄O₂·2HCl·H₂O:

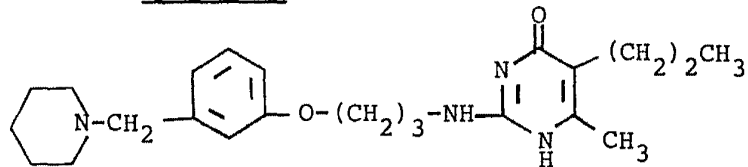
15

	C	H	N
Calculado, %	58,02	8,18	10,83
Encontrado, %	57,78	8,11	10,80

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 426 (M⁺).

EJEMPLO 7

20



25

6-Metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-propil-4(1H)-pirimidona.

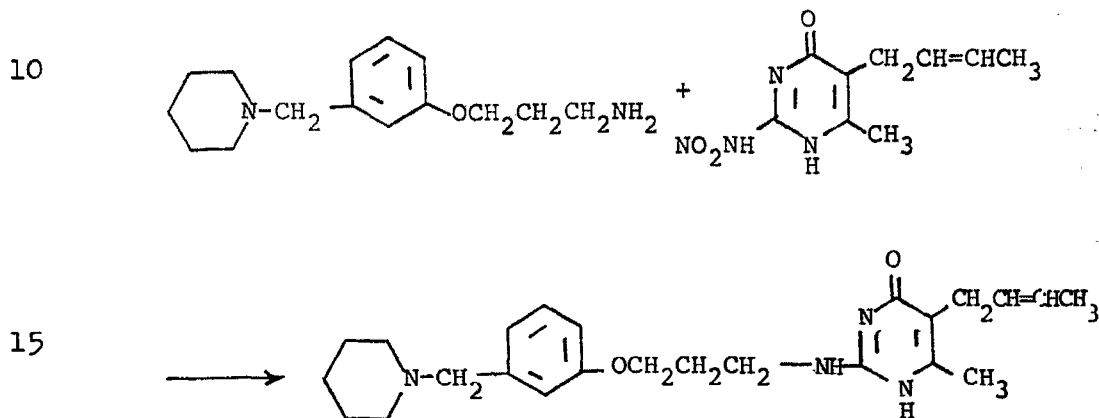
1 (i) p.f. 96-97°C (recristalizado en etanol-acetoni-
trilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{23}H_{34}N_4O_2$:

	C	H	N
5 Calculado, %	69,32	8,60	14,06
Encontrado, %	69,09	8,85	14,12

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 398 (M^+).

EJEMPLO 8



20 Después de calentar a reflujo 1,66 g de 3-[m-(pi-
peridinometil)fenoxi]propilamina y 1,5 g de 2-nitroamino-5-
(2-butenil)-6-metil-4(1H)-pirimidona en 40 ml de piridina
durante 48 horas, se separa el disolvente por destilación a
25 presión reducida. El residuo así formado se purifica por

1 cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mez
cla disolvente de cloroformo y metanol como eluyente y
el producto se recristaliza en una mezcla de etanol y aceto
nitrilo para dar 1,05 g de 5-(2-butenil)-6-metil-2-[3-[m-
5 (piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f.
110-111°C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$:

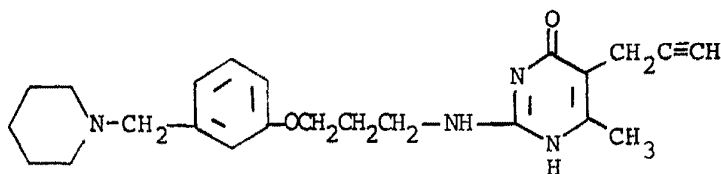
	C	H	N
Calculado, %	68,71	8,41	13,35
10 Encontrado, %	68,88	8,43	13,41

Espectro de masas: (m/z) 410 (M^+), 355, 327.

Siguiendo el procedimiento anterior, se obtuvieron
los siguientes compuestos.

EJEMPLO 9

15



20

6-Metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilami-
no]-5-(2-propinil)-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 179-180°C.

(ii) Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$:

25

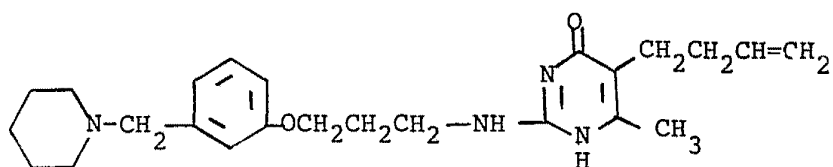
1

	C	H	N
Calculado, %	68,46	7,74	13,88
Encontrado, %	68,77	7,88	13,94'

(iii) Espectro de masas: (m/z) 394 (M⁺), 311.

5

EJEMPLO 10



10

5-(3-Butenil)-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 84-85°C.

(ii) Análisis elemental para C₂₄H₃₄N₄O₂:

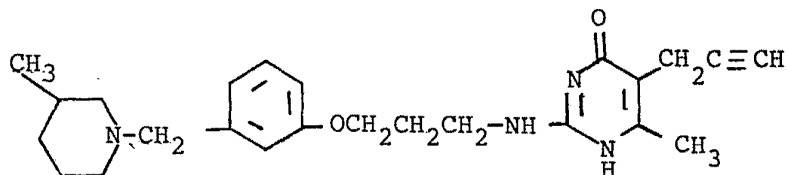
15

	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
Encontrado, %	70,41	8,49	13,64

(iii) Espectro de masas: (m/z) 410 (M⁺), 369, 327.

20

EJEMPLO 11



25

1 6-Metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]
propilamino]-5-(2-propinil)-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 149,5-150°C.

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_4O_2$:

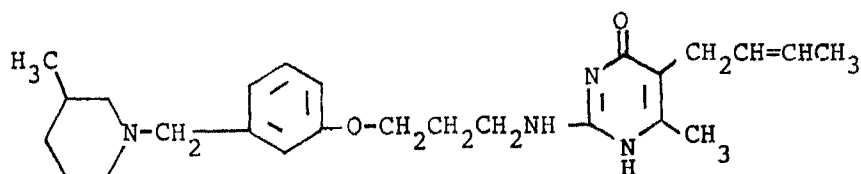
5

	C	H	N
Calculado, %	70,56	7,89	13,71
Encontrado, %	70,64	7,88	13,77

(iii) Espectro de masas: (m/z) 408 (M^+), 365, 311.

EJEMPLO 12

10



15

5-[2-Butenil]-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidino-
metil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 98-99°C.

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

20

	C	H	N
Calculado, %	70,72	8,55	13,20
Encontrado, %	70,74	8,73	13,19

(iii) Espectro de masas: (m/z) 424 (M^+), 381, 327.

Dihidrocloruro de 5-(2-butenil)-6-metil-2-[3-[m-
25 (3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)pirimidona.

1 (i) p.f. 159-161°C.

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2Cl_2$:

	C	H	N	Cl
Calculado, %	60,36	7,70	11,26	14,25

5 Encontrado: % 60,11 7,96 11,19 14,25

(iii) Espectro de masas: (m/z) 424 (M^+), 369, 327.

Maleato de 5-(2-butenil)-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 120-122°C.

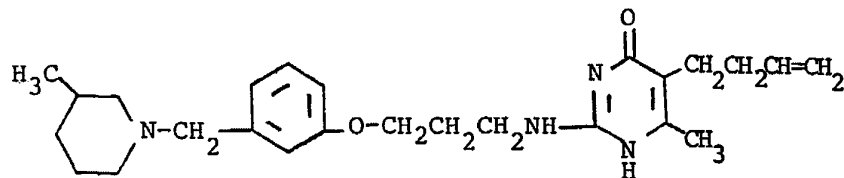
10 (ii) Análisis elemental para $C_{29}H_{40}N_4O_6$:

	C	H	N
Calculado, %	64,42	7,46	10,36
Encontrado, %	64,48	7,40	10,33

(iii) Espectro de masas: (m/z) 424 (M^+), 369, 327.

15

EJEMPLO 13



20

. 2HCl

Dihidrocloreuro de 5-(3-butenil)-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 147-150°C.

25 (ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2Cl_2$:

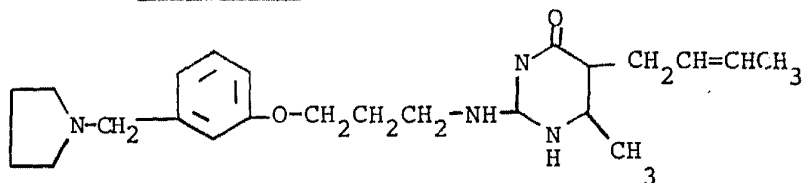
1

	C	H	N	Cl
Calculado, %	60,36	7,70	11,26	14,25
Encontrado, %	60,11	7,47	11,50	14,28

(iii) Espectro de masas: (m/z) 424 (M⁺), 383, 327.

5

EJEMPLO 14



10

5-(2-Butenil)-6-metil-2-[3-[m-(pirrolidinilmetil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 132-133°C.

(ii) Análisis elemental para C₂₃H₃₂N₄O₂:

15

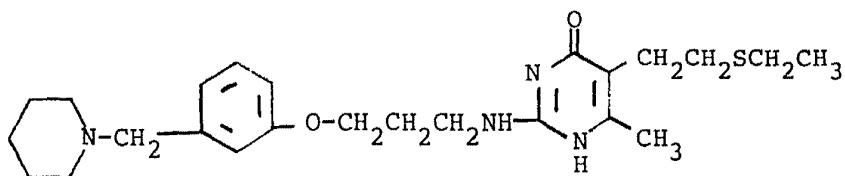
	C	H	N
Calculado, %	69,77	8,13	14,13
Encontrado, %	69,90	8,40	14,09

(iii) Espectro de masas: (m/z) 396 (M⁺), 381, 340,

20

327.

EJEMPLO 15



25

1 5-(2-Etiltioetil)-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 94-95°C.

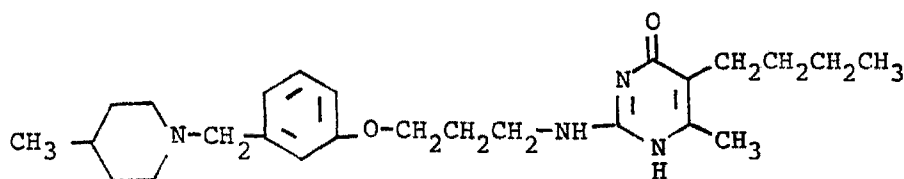
5 (ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_4O_2S$:

	C	H	N	S
Calculado, %	64,83	8,16	12,60	7,2
Encontrado, %	64,76	8,46	12,44	6,8

(iii) Espectro de masas: (m/z) 444 (M^+), 415, 383, 369, 361.

10

EJEMPLO 16



15

5-Butil-6-metil-2-[3-[m-(4-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 104,5-105,5°C.

20 (ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,39	8,98	13,13
Encontrado, %	70,35	9,12	13,24

(iii) Espectro de masas: (m/z) 426 (M^+), 397, 369,

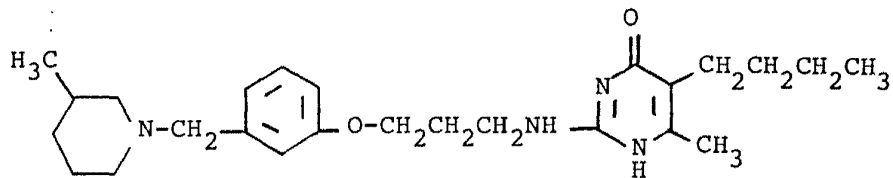
25

329.

1

EJEMPLO 17

5



. 2HCl

Dihidrocloruro de 5-butil-6-metil-2-[3-[m-(3-me-
tilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 155-158°C.

10

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{40}N_4O_2Cl_2$:

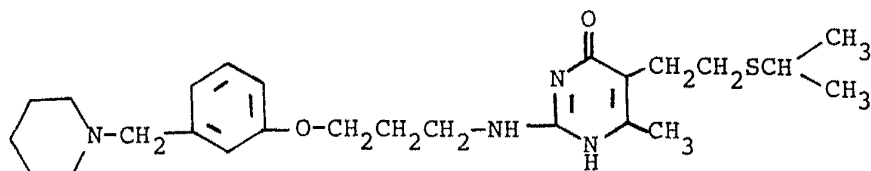
	C	H	N	Cl
Calculado, %	60,11	8,07	11,22	14,19
Encontrado, %	59,78	7,91	12,13	13,97

(iii) Espectro de masas: (m/z) 426 (M^+), 329.

15

EJEMPLO 18

20



. 2HCl

Dihidrocloruro de 5-(2-isopropiltioetil)-6-metil-2-
[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 159-162°C.

25

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{40}N_4O_2SCl_2$:

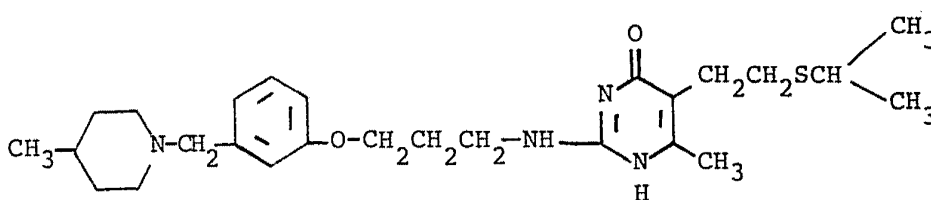
1

	C	H	N	S	Cl
Calculado, %	56,49	7,58	10,54	6,03	13,34
Encontrado, %	56,31	7,79	10,57	5,83	13,14

(iii) Espectro de masas: (m/z) 458 (M⁺), 415.

5

EJEMPLO 19



10

. 2HCl

Dihidrocloruro de 5-(2-isopropiltioetil)-6-metil-2-[3-[m-(4-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 153-156°C.

15

(ii) Análisis elemental para C₂₆H₄₂N₄O₂SCl₂:

	C	H	N	S	Cl
Calculado, %	57,24	7,76	10,27	5,88	13,00
Encontrado, %	57,06	7,72	10,21	5,63	13,01

20

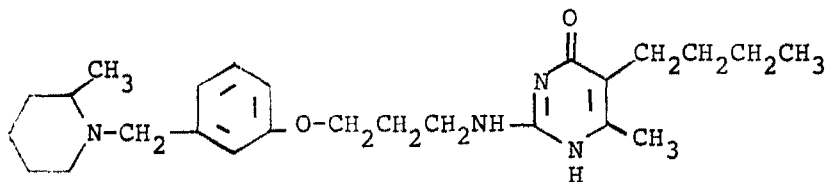
(iii) Espectro de masas: (m/z) 472 (M⁺), 429.

25

1

EJEMPLO 20

5



5-Butil-6-metil-2-[3-[m-(2-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 89-90°C.

10

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2$:

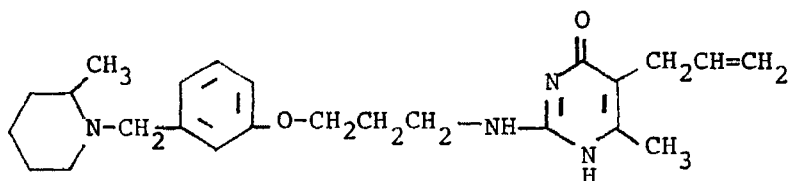
	C	H	N
Calculado, %	70,39	8,98	13,13
Encontrado, %	70,30	9,13	13,22

(iii) Espectro de masas: (m/z) 426 (M^+), 411, 329.

15

EJEMPLO 21

20



5-(2-Propenil)-6-metil-2-[3-[m-(2-metilpiperidino-metil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 124-125°C.

25

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2$:

1

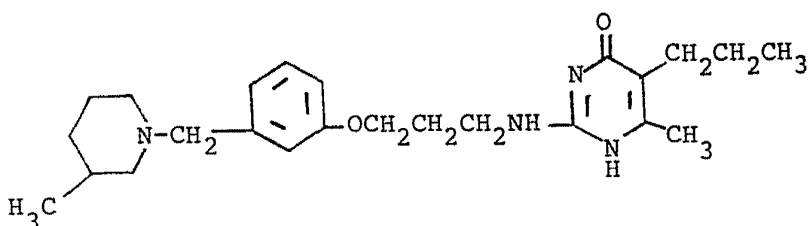
	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
Encontrado, %	70,42	8,55	13,68

(iii) Espectro de masas: (m/z) 410 (M⁺), 395, 313.

5

EJEMPLO 22

10



6-Metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-propil-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 129-130°C (recristalizado en etanol/acetonitrilo).

15

(ii) Análisis elemental para C₂₄H₃₆N₄O₂:

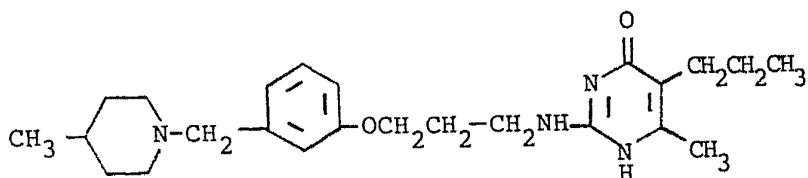
	C	H	N
Calculado, %	69,87	8,79	13,58
Encontrado, %	69,99	8,84	13,69

20

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 412 (M⁺).

EJEMPLO 23

25



1 6-Metil-2-[3-[m-(4-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-propil-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 89-90°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

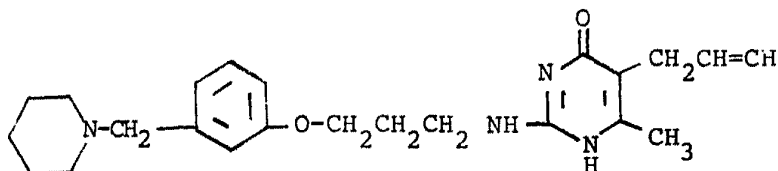
5 (ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	69,87	8,79	13,58
Encontrado, %	69,60	8,85	13,58

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 412 (M^+).

10

EJEMPLO 24



15

5-[2-Propenil)-6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 138-140°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

20

(ii) Análisis elemental para $C_{23}H_{32}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	69,67	8,13	14,13
Encontrado, %	69,49	8,30	14,22

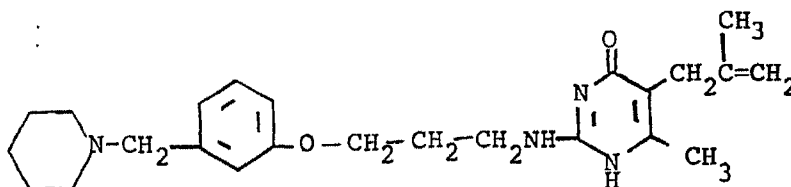
25

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 396 (M^+).

1

EJEMPLO 25

5



6-Metil-5-(2-metil-2-propenil)-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

10

(i) p.f. 127-129°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2$:

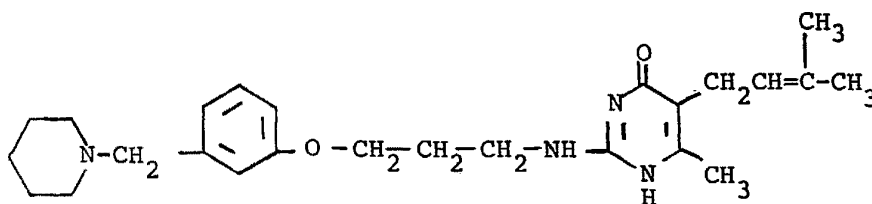
	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
Encontrado, %	70,24	8,53	13,64

15

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 410 (M^+).

EJEMPLO 26

20



6-Metil-5-(3-metil-2-butenil)-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

25

(i) p.f. 132-134°C (recristalizado en etanol-aceto-

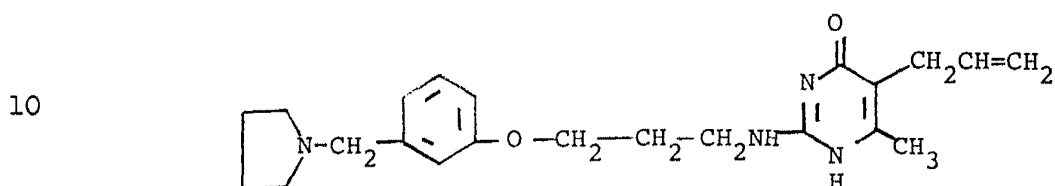
1 nitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,72	8,55	13,20
5 Encontrado, %	70,61	8,46	13,51

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 424 (M^+).

EJEMPLO 27



5-(2-Propenil)-6-metil-2-[3-[m-(pirrolidinilmetil) fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

15 (i) p.f. 105-107°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{22}H_{30}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	69,08	7,91	14,65
20 Encontrado, %	69,20	8,15	14,69

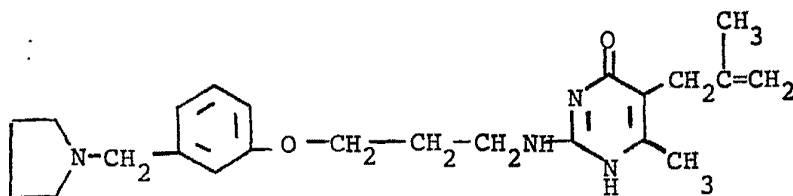
(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 382 (M^+).

25

1

EJEMPLO 28

5



6-Metil-5-(2-metil-2-propenil)-2-[3-[m-(pirrolidinilmetil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

10

(i) p.f. 112-114°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{23}H_{32}N_4O_2$:

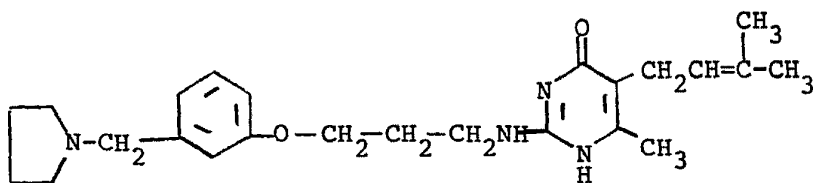
	C	H	N
Calculado, %	69,67	8,13	14,13
Encontrado, %	69,58	8,38	14,28

15

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 396 (M^+).

EJEMPLO 29

20



6-Metil-5-(3-metil-2-butenil)-2-[3-[m-(pirrolidinilmetil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

25

(i) p.f. 114-116°C (recristalizado en etanol-aceto-

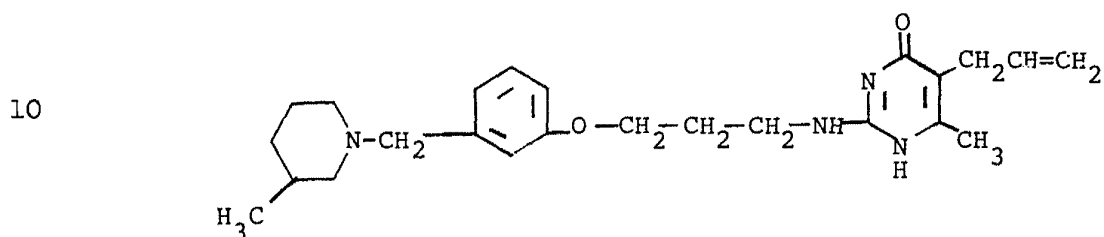
1 nitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
5 Encontrado, %	70,21	8,44	13,73

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 410 (M^+).

EJEMPLO 30



5-(2-Propenil)-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidino-
metil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

15 (i) p.f. 110-112°C (recristalizado en etanol-aceto-
nitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
20 Encontrado, %	70,37	8,37	13,75

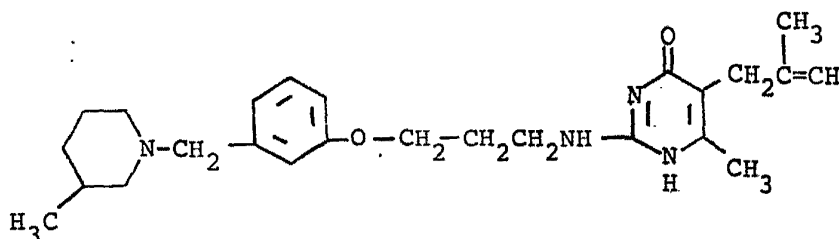
(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 410 (M^+).

25

1

EJEMPLO 31

5



6-Metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-(2-metil-2-propenil)-4(1H)-pirimidona.

10

(i) p.f. 112-114°C (recristalizado en etanol-acetónitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

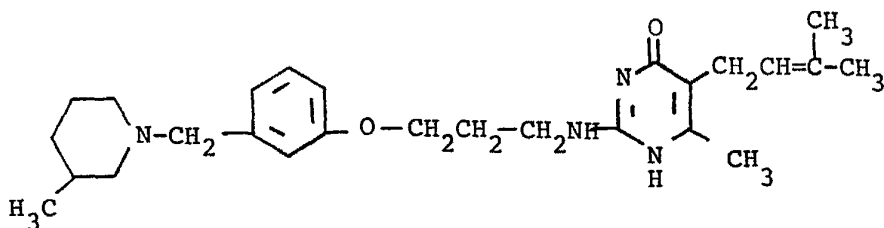
	C	H	N
Calculado, %	70,72	8,55	13,20
Encontrado, %	70,71	8,81	13,36

15

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 424 (M^+).

EJEMPLO 32

20



6-Metil-5-(3-metil-2-butenil)-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

25

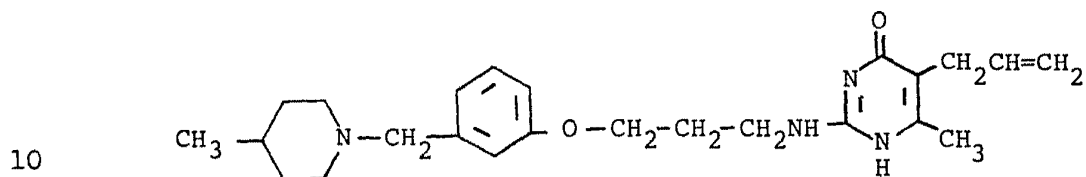
(i) p.f. 108-109°C (recristalizado en etanol-acetónitrilo).

1 (ii) A nálisis elemental para $C_{26}H_{38}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	71,20	8,73	12,77
Encontrado, %	71,46	9,03	12,93

5 (iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 438 (M^+).

EJEMPLO 33



5-(2-Propenil)-6-metil-2-[3-[m-(4-metilpiperidino-
metil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

15 (i) p.f. 113-114°C (recristalizado en etanol-aceto-
nitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,21	8,35	13,65
Encontrado, %	70,22	8,46	13,77

20 Espectro de masas (IE): (m/z) 410 (M^+).

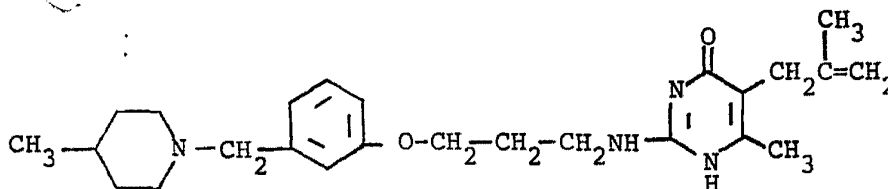


25

1

EJEMPLO 34

5



6-Metil-2-[3-[m-(4-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-(2-metil-2-propenil)-4(1H)-pirimidona.

10

(i) p.f. 91-92°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

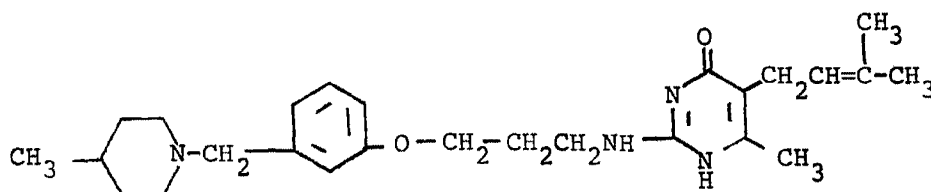
	C	H	N
Calculado, %	70,72	8,55	13,20
Encontrado, %	70,69	8,78	13,26

15

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 424 (M^+).

EJEMPLO 35

20



6-Metil-5-(3-metil-2-butenil)-2-[3-[m-(4-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

25

(i) p.f. 113-115°C (recristalizado en etanol-acetonitrilo).

1

(ii) Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_2$:

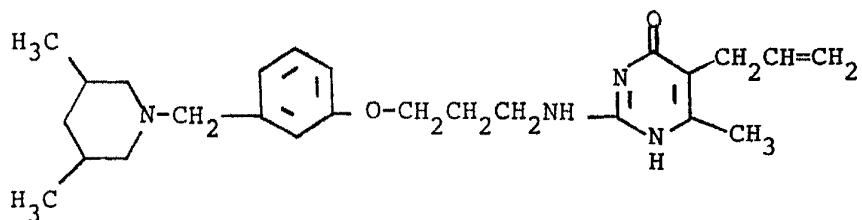
	C	H	N
Calculado, %	71,20	8,73	12,77
Encontrado, %	71,13	8,77	12,78

5

(iii) Espectro de masas (IE): (m/z) 438 (M^+).

EJEMPLO 36

10



6-Metil-2-[3-[m-(3,5-dimetilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-(2-propenil)-4(1H)-pirimidona.

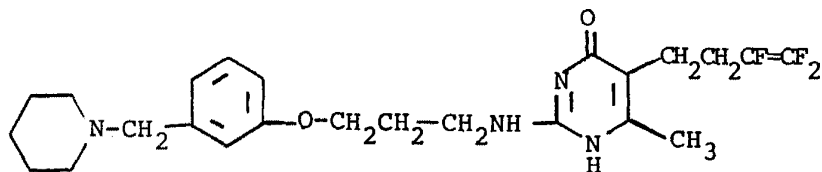
15

(i) p.f. 111-114°C

(ii) Espectro de masas: (m/z) 424 (M^+), 381.

EJEMPLO 37

20



, 2HCl

Dihidrocloruro de 6-metil-2-[3-[m-(piperidinometil)fenoxi]propilamino]-5-(3,4,4-trifluor-3-butenil)-4(1H)-pirimidona.

25

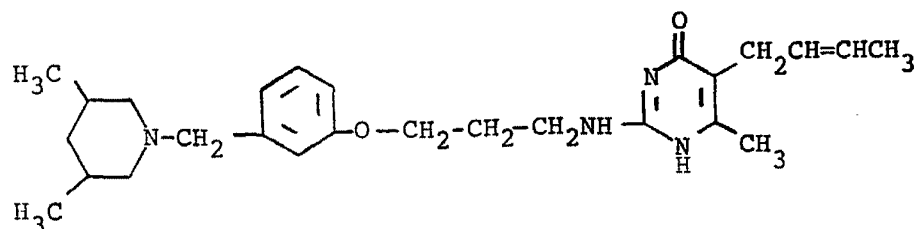
1

(i) p.f. 154-156°C

(ii) Espectro de masas: (m/z) 464 (M⁺), 381.

EJEMPLO 38

5



10

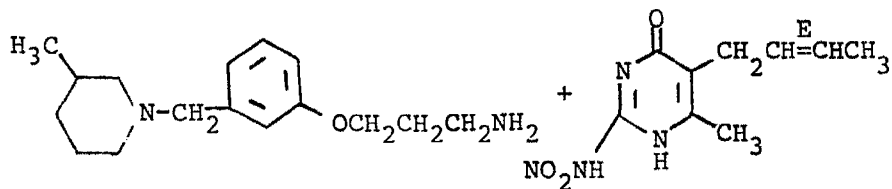
5-(2-butenil)-6-metil-2-[3-[m-(3,5-dimetilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

(i) p.f. 111-112°C

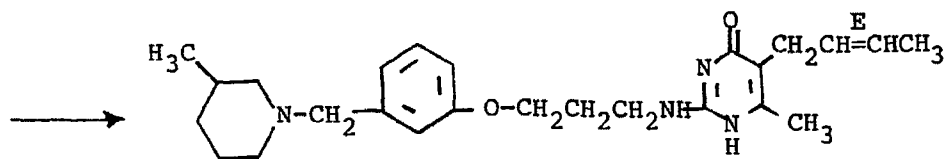
(ii) Espectro de masas: (m/z) 438 (M⁺), 395, 327.

EJEMPLO 39

15



20



25

Se calienta a reflujo una mezcla de 120 ml de tolueno, 14,96 g de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y 12,06 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-

1 pirimidona durante 20 horas. El disolvente se separa por des-
tilación de la mezcla de reacción a presión reducida y el re-
siduo se disuelve en 110 ml de acetonitrilo conteniendo 20 %
de etanol; la solución se deja en reposo para depositar cris-
5 tales que se recogen por filtración y se recrystalizan en 130
ml de acetonitrilo conteniendo 30 % de etanol para dar 15,8 g
de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-(metilpiperidinometil)
fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona con un punto de fusión
de 98-99,5°C.

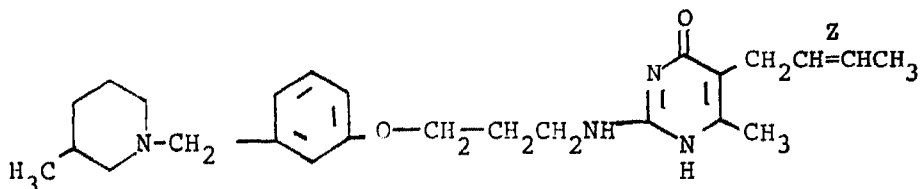
10

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

	C	H	N
Calculado, %	70,72	8,55	13,20
Encontrado, %	70,62	8,70	13,21

EJEMPLO 40

15



. 2HCl

20

Síntesis de dihidrocloruro de 5-[2-(Z)-butenil]-6-
metil-2-[3-[m-[(3-metil)piperidinometil]fenoxi]propilamino]-
4(1H)-pirimidona.

25

En 30 ml de piridina se agitan 1,93 g de 3-[m-[(3-
metil)piperidinometil]fenoxi]propilamina y 1,5 g de 5-[2-(Z)-

1 butenil]-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-pirimidona a reflujo duran
te 3 días. Después de evaporar el disolvente de la mezcla de
reacción, el residuo formado se purifica por cromatografía en
columna (gel de sílice, metanol-cloroforno) y al producto pu-
5 rificado se agrega ácido clorhídrico etanólico para formar una
sal que se recoge y recristaliza en una mezcla de etanol y
éter para dar 1,0 g del producto deseado.

p.f. 141-145°C.

Espectro de masas (m/z): 424 (M⁺).

10

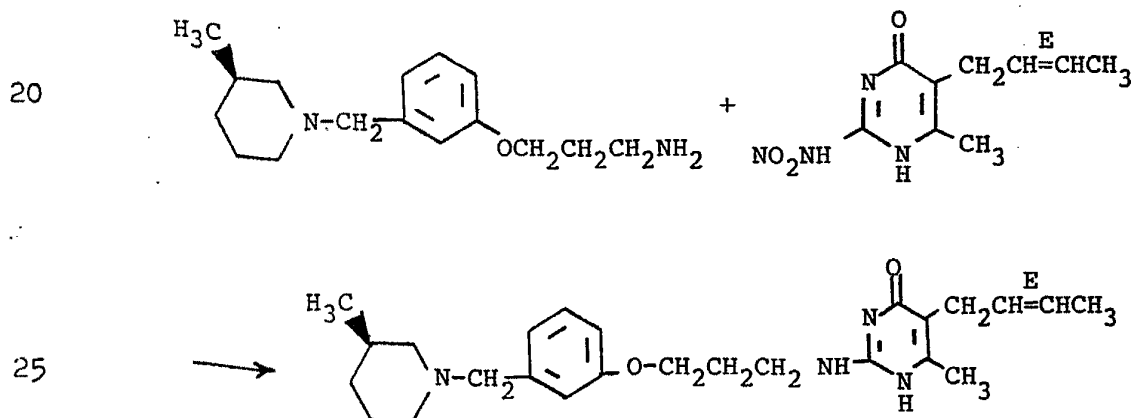
Análisis elemental para C₂₅H₃₆N₄O₂·2HCl·0,5H₂O:

	C	H	N	Cl
Calculado, %	59,28	7,76	11,06	14,00
Encontrado, %	59,25	7,89	11,06	13,38

15

(Se confirma por RMN ¹³C que la relación trans/cis es 4,4/96,6).

EJEMPLO 41

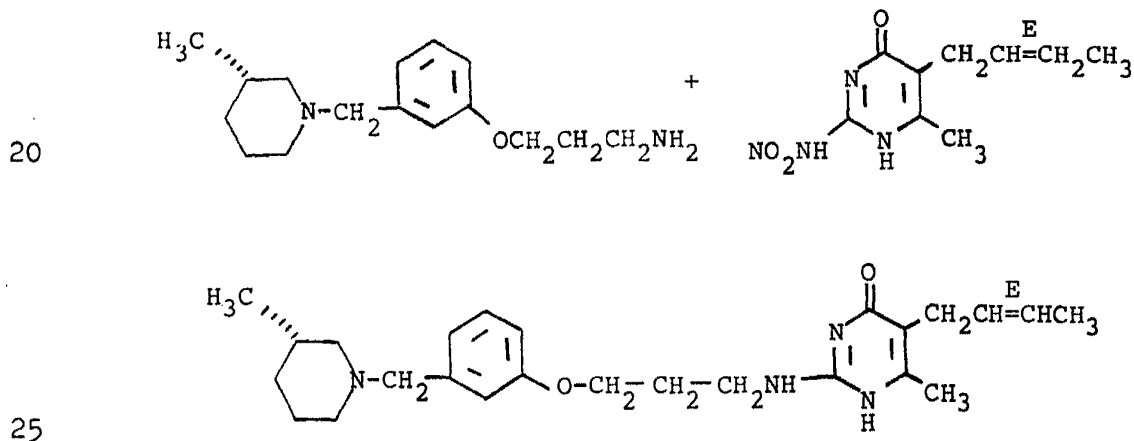


1 En 15 ml de piridina se hacen reaccionar 1,4 g de
3-[3-[R(-)-3-metilpiperidinometil]fenoxi]propilamina y 1,2
g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-nitroamino-4(1H)-pirimidona,
5 durante 24 horas a 100°C. El disolvente se separa de la mez-
cla de reacción por destilación a presión reducida y el resi-
duo formado se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloroformo y
metanol y se recristaliza dos veces en una mezcla de etanol
y acetonitrilo para dar 1,1 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-
10 [3-[m-[R(-)-3-metilpiperidinometil]fenoxi]propilamino]-4(1H)-
pirimidona, p.f. 97-98°C $[\alpha]_D^{23} -8,31^\circ$ (c = 1,1, metanol).

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

	C	H	N
15 CALCULADO, %	70,72	8,55	13,20
ENCONTRADO, %	70,65	8,62	13,09

EJEMPLO 42



1 En 20 ml de piridina se hacen reaccionar durante 24
horas a 100°C 1,5 g de 3-[3-[S-(+)-3-metilpiperidinometil]fe-
noxi]propilamina y 1,2 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-nitro
5 amino-4(1H)-pirimidona. Después de separar el disolvente de
la mezcla de reacción por destilación a presión reducida, el
residuo formado se purifica por cromatografía en columna em-
pleando como eluyente una mezcla de cloroformo y metanol y se
recristaliza dos veces en una mezcla de etanol y acetonitrilo
para dar 0,24 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-[S-(+)-
10 3-metilpiperidinometil]fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona,
p.f. 98-99°C, $[\alpha]_D^{23} +8,39^\circ$ (c = 0,71, metanol).

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_4O_2$:

	C	H	N
15 Calculado, %	70,72	8,55	13,20
Encontrado, %	70,73	8,56	13,16

EJEMPLO 43

 En 10 ml de etanol se disuelven 2,0 g de 5-[2-(E)-
butenil]-6-metil-2-[3-[m-(metilpiperidinometil)fenoxi]propil]
20 amino]-4(1H)pirimidona y 0,54 g de ácido maleico y después de
agregar a la solución 25 ml de acetato de etilo, la mezcla se
deja en reposo durante 20 horas para depositar cristales que
se recogen por filtración para dar 2,38 g de maleato de 5-[2-
25 (E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]
propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 135-138°C.

1

Análisis elemental para $C_{29}H_{40}N_4O_6$:

	C	H	N
Calculado, %	64,42	7,46	10,36
Encontrado, %	64,24	7,58	10,26

5

Siguiendo los métodos anteriores, se obtuvieron los siguientes compuestos (Ejemplos 44 y 45).

EJEMPLO 44

Maleato de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-[S-(+)-3-metilpiperidinometil]fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

p.f. 140-144°C.

$[\alpha]_D^{23} +7,12^\circ$ (c = 0,98, metanol).

Análisis elemental para $C_{29}H_{40}N_4O_6$:

15

	C	H	N
Calculado, %	64,42	7,46	10,36
Encontrado, %	64,39	7,64	10,34

EJEMPLO 45

Maleato de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-[R-(-)-3-metilpiperidinometil]fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona.

p.f. 139-143°C.

$[\alpha]_D^{23} -7,18^\circ$ (c = 1,20, metanol).

Análisis elemental para $C_{29}H_{40}N_4O_6$:

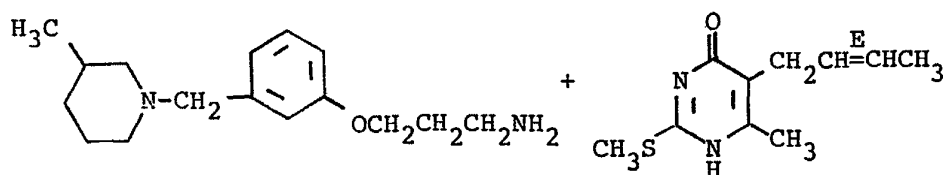
25

1

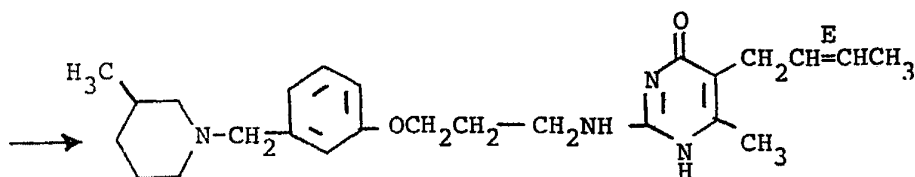
	C	H	N
Calculado, %	64,42	7,46	10,36
Encontrado, %	64,29	7,56	10,28

EJEMPLO 46

5



10



15

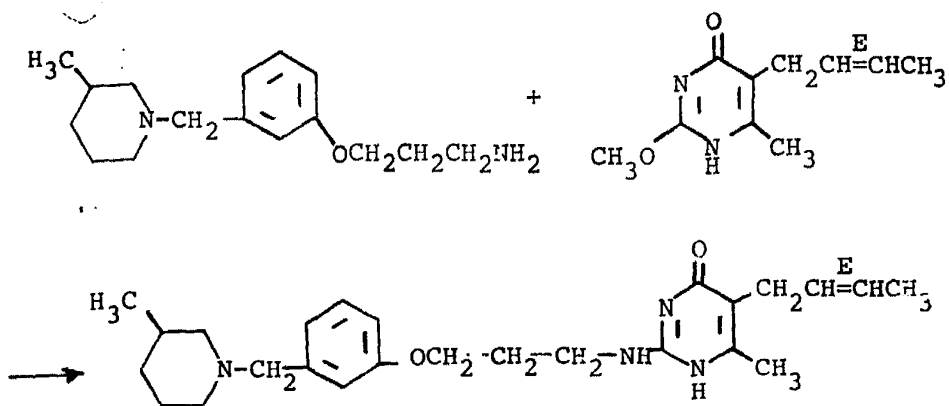
En 5 ml de tolueno se calientan a reflujo 1,0 g de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y 0,8 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-metiltio-4(1H)-pirimidona durante 24 horas y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Al residuo así formado se agregan 8 ml de acetonitrilo conteniendo 20 % de etanol, seguido de agitación y los cristales así depositados se recogen por filtración para dar 1,07 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 98-99°C.

25

1

EJEMPLO 47

5



10

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 1,0 g de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y 0,74 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-metoxi-4(1H)-pirimidona en 5 ml de tolueno durante 24 horas y el disolvente se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo así formado se agregan 8 ml de acetoni

trilo conteniendo 20 % de etanol seguido de agitación y los cristales así depositados se recogen por filtración para dar 0,99 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 98-99°C.

15

20

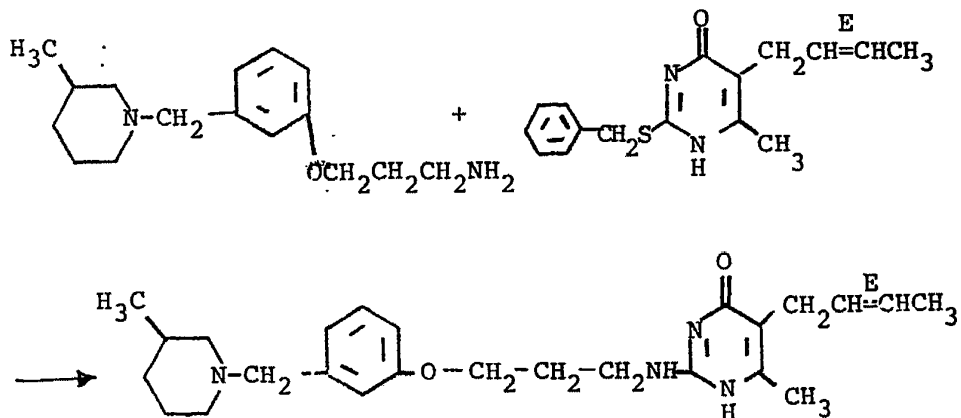
— —
— —

25

1

EJEMPLO 48

5



10

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 1,0 g de 3-[3-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamina y 1,09 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-benciltio-4(1H)-pirimidona en 5 ml de tolueno, y el disolvente se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo así formado se agregan 8 ml de acetonitrilo conteniendo 20 % de etanol, seguido de agitación y los cristales así depositados se recogen por filtración para dar 0,76 g de 5-[2-(E)-butenil]-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona, p.f. 98-99°C.

20

25

1

EJEMPLO 49

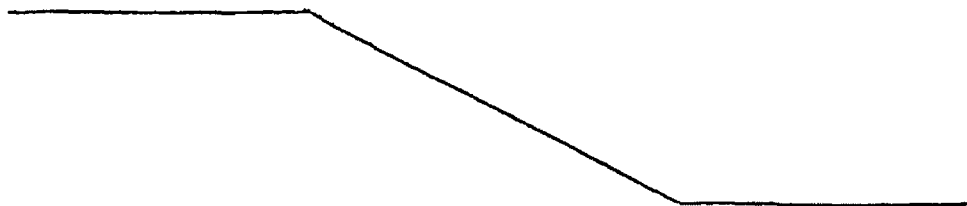
Tabletas

5	5-(2-Butenil)-6-metil-2-[3-[m-(3-metilpiperidinometil)fenoxi]propilamino]-4(1H)-pirimidona (en adelante "HB-408")	100 mg
	Celulosa cristalina	19 mg
	Hidroxipropilcelulosa	3 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	2 mg
	Estearato magnésico	1 mg
10	Total	<hr/> 125 mg

15 Después de mezclar uniformemente 100 g de HB-408 y 19 g de celulosa cristalina, se agregan a la mezcla 30 ml de una solución acuosa al 10 % en peso/volumen de hidroxipropilcelulosa y la mezcla resultante se granula por un método de granulación en mojado. Los gránulos obtenidos se secan y después se mezclan con 2 g de carboximetilcelulosa cálcica y 1 g de estearato magnésico y la mezcla se comprime en tabletas de 125 mg por tableta.

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

25

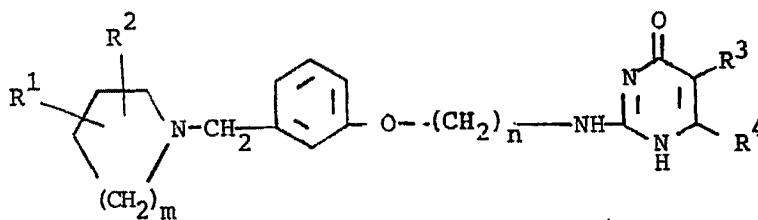


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un derivado de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona representado por la fórmula general:

5



10

donde

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

15

R³ representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno, alquinilo sustituido con halógeno o un grupo alquilo interrumpido con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

20

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

m representa un número entero de 1 a 3 y

n representa un número entero de 2 a 4;

con la condición de que R⁴ es un grupo alquilo inferior cuando

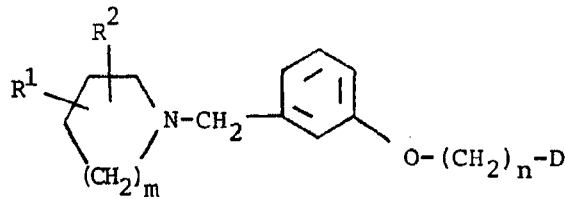
25

R¹ y R² son un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo alquilo, m

1 es 2 y n es 3;

cuyo procedimiento está caracterizado porque comprende:

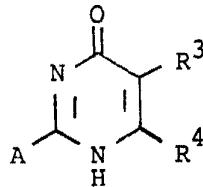
5 hacer reaccionar el derivado de fenol representado por la fórmula general



10

donde R¹, R², m y n son los definidos anteriormente y D representa un grupo amino o un átomo de halógeno con un derivado de 2-nitroamino-, 2-alciltio inferior-, 2-alcoxi inferior-, 2-aralciltio- o 2-halógeno-4(1H)-pirimidona representado por

15 la fórmula general



20

donde R³ y R⁴ son los definidos antes y A representa un grupo nitroamino, alciltio inferior, alcoxi inferior, aralciltio o amino o un átomo de halógeno; con la condición de que D es un átomo de halógeno solamente cuando A es un grupo amino.

25

2. Un procedimiento para la producción de un de-

1 derivado de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona, según la
Reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo o alqueni-
lo y R^4 es un grupo alquilo inferior.

5 3. Un procedimiento para la producción de un
derivado de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona, según
la Reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo o alqueni-
lo, R^4 es un grupo alquilo inferior, m es el número entero
1 o 2 y n es 3.

10 4. Un procedimiento para la producción de un
derivado de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona, según la
Reivindicación 1, donde R^1 es un grupo metilo (en la posi-
ción 3), R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo 2-bu-
tenilo, R^4 es un grupo metilo, m es 2 y n es 3.

15 5. Un procedimiento para la producción de un
derivado de 2-amino sustituido-4(1H)-pirimidona, según la
Reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son ambos un átomo de hi-
drógeno, R^3 es un grupo butilo, R^4 es un grupo metilo, m
es 2 y n es 3.

20 6. Un procedimiento para la producción de un
derivado de 2-amino sustituido-4-(1H)-pirimidona, según la
Reivindicación 1, donde R^1 es un grupo metilo (en la posi-
ción 3), R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo 2-
(E)-butenilo, R^4 es un grupo metilo, m es 2 y n es 3.

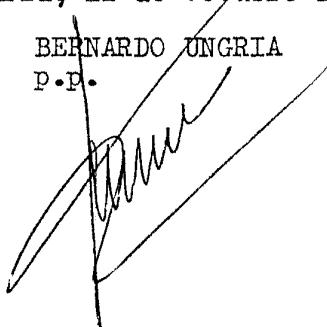
25 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-

1 cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERI-
VADO DE 2-AMINO SUSTITUIDO-4(1H)-PIRIMIDONA".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de ochenta
y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Octubre 1.985

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25