



MEMORIA DESCRIPTIVA

por

una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de

THE UPJOHN COMPANY

(sociedad EE.UU.)

residente

Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)

301 Henrietta Street

por:

"METODO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
PIRAMIDINAS"

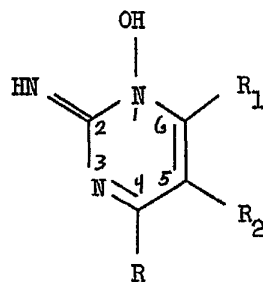
INVENTORES: Joseph John Ursprung, de nacionalidad canadiense,
y William Crawford Anthoy, de nacionalidad nortea-
mericana.

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. No. 528.790 del día 21 de
Febrero de 1966.



Esta invención se refiere a nuevas composiciones de materia
y a métodos para la producción de las mismas. En particular, esta in-
vención se refiere a nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkuil-
inferior pirimidinas de la fórmula IA,

5

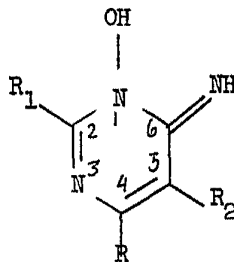


IA

10

y a 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil-inferior-6-iminopirimidinas de
fórmula IB,

15



IB

20

en donde R es una mitad seleccionada del grupo constituido por mitades
de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ en donde R_3 y R_4 son seleccionados del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, aral-
quilo inferior, y cicloalquilo inferior, con la condición de que tanto
 R_3 como R_4 no sean hidrógeno, y las mitades heterocíclicas, aziridinil,
azetidínil, pirrolidinil, piperidino, hexahidroazepínil, heptametenimino,
octametenimino, morfolino, y 4-alkuil-inferior-piperazinilo, teniendo
cada una de dichas mitades heterocíclicas unido como sustituyente en

25



337096

-3-

átomos de carbono de las mismas de cero a 3 alquilo inferiores, inclusive, siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades heterocíclicas el punto de unión de R al anillo de dicha fórmula.

Cuando R es $-N \begin{cases} R_3 \\ R_4 \end{cases}$, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes. Cuando R es una mitad heterocíclica, los alquilo que pueden estar unidos

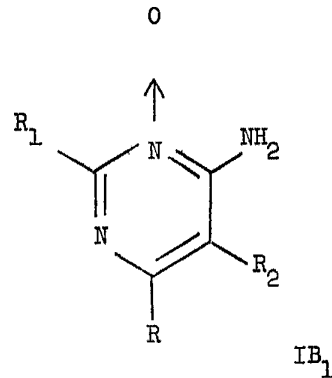
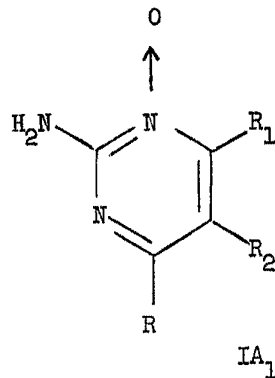
a la misma pueden ser todos diferentes o cualquiera de dos o todos ellos pueden ser semejantes. R_1 es alquilo inferior y R_2 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo,

cloro, nitro, amino, R es como se definió anteriormente, y $-S-\text{C}_6\text{H}_4$, en donde R_5 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, bromo,

cloro, fluoro, nitro, amino y alquilo inferior.

El uso del sistema de numeración anterior por el cual se numeran las posiciones del núcleo de pirimidina se seguirá exclusivamente para nombrar los diferentes compuestos.

Las nuevas 1-hidroxipirimidinas de esta invención pueden ser representadas por fórmulas diferentes que las fórmulas IA y IB. Por ejemplo, con respecto a las fórmulas IA y IB, entre tales otras fórmulas están:

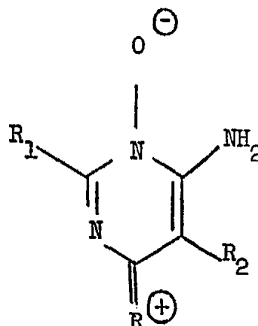
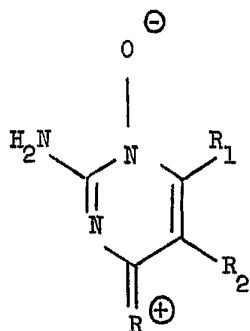




337096-

1971

5



10

Los compuestos de fórmulas IA₁, IA₂, IB₁, y IB₂ son tautómeras de los compuestos de fórmulas IA y IB. Por conveniencia, se referirá de aquí en adelante en esta solamente a las fórmulas IA y IB. Debe entenderse, sin embargo, que los nuevos compuestos de esta invención parecen ser mezclas de formas tautómeras, las composiciones de las cuales dependen de tales factores como la naturaleza de R, R₁ y R₂, y el medio. En algunos casos, puede predominar una u otra forma.

15

20

25

Ejemplos de alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alqueno inferior son alilo, 1-metilalilo, 2-metilalilo (metalilo), 2-butenil (crotilo), 3-butenilo, 1,2-dimetilalilo, 1,1-dimetilalilo, 2-etilalilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1,1,2-trimetilalilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2-etil-2-pentenilo, 4,4-dimetil-2-pentenilo, 2-heptenilo, 2-octenilo, 5-octenilo, 1,4-dimetil-4-hexenilo, y semejantes. Ejemplos de cicloalquilo inferior son ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,3-dietilciclopropilo, 2-butilciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-propilciclobutilo, 2,3,4-trietilciclobutilo, ciclo-



337096

pentilo, 2,2-dimetilciclopentilo, 3-pentilciclopentilo, 3-butil-terciario ciclopentilo, ciclohexilo, 4-butil-terciario ciclohexilo, 3-isopropilciclohexilo, 2,2-dimetilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y semejantes. Ejemplos de aralquilo inferior son benzilo, fenetilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 6-pentilhexilo, 5-fenil-2-metilpentilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, y semejantes.

Ejemplos de mitades heterocíclicas dentro del alcance de R, además de aquellas ya mencionadas anteriormente, son 2-metilaziridinilo, 2-etilaziridinilo, 2-butilaziridinilo, 2,3-dimetilaziridinilo, 2,2-dimetilaziridinilo, 2-metilazetidínilo, 3-metilazetidínilo, 2-octilazetidínilo, 2,2-dimetilazetidínilo, 3,3-dietilazetidínilo, 2,4,4-trimetilazetidínilo, 2,3,4-trimetilazetidínilo, 2-metilpirrolidinilo, 3-butilpirrolidinilo, 2-isohexilpirrolidinilo, 2,3-dimetilpirrolidinilo, 2,2-dimetilpirrolidinilo, 2,5-dietilpirrolidinilo, 3-butil terciario pirrolidinilo, 2,3,5-trimetilpirrolidinilo, 3,4-dioctilpirrolidinilo, 2-metilpiperidino, 3-metilpiperidino, 4-metilpiperidino, 3-isopropilpiperidino, 4-butil terciario piperidino, 2-metil-5-etilpiperidino, 3,5-dipentilpiperidino, 2,4,6-trimetilpiperidino, 2,6-dimetil-4-octilpiperidino, 2,3,5-trietilpiperidino, 2-etilhexahidroazepinilo, 4-butil-terciario hexahidroazepinilo, 3-heptilhexahidroazepinilo, 2,4-dimetilhexahidroazepinilo, 3,3-dimetilhexahidroazepinilo, 2,4,6-tripropilhexahidroazepinilo, 2-metilheptametenimino, 5-butilheptametenimino, 2,4-diisopropilheptametenimino, 3,3-dietilheptametenimino, 2,5,8-trimetilheptametenimino, 3-metiloctametenimino, 2,9-dietiloctametenimino, 4-isooctiloctametenimino, 2-etil-

337096⁻⁶⁻



1971

5 morfolino, 2-metil-5-etilmorfolino, 3,3-dimetilmorfolino, 2,6-di-butyl-terciario morfolino, 4 metilpiperazinilo, 4-isopropilpiperazinilo, y semejantes. En cada uno de los ejemplos anteriores de mitades heterocíclicas, la valencia libre, y por lo tanto el punto de unión al átomo de carbono del anillo de pirimidina, está en el átomo de nitrógeno heterocíclico.

10 Las nuevas 1-hidroxipirimidinas de fórmulas IA y IB son aminas y existen en la forma no protonada o de base libre, o en la forma protonada o de sal por adición de ácido, según el pH del medio. Ellas forman protonatos estables, es decir, sales por adición mono o diácida, por neutralización con ácidos adecuados, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maléico, málico, pamóico, metanosulfónico, ciclohexanosulfámico, pícrico, y láctico, y semejantes.

15 Estas sales por adición de ácido son útiles para mejorar o purificar las bases libres. Las bases libres son útiles como aceptores de ácido para neutralizar acidez indeseable o para absorber un ácido cuando éste se forma en una reacción química, por ejemplo, una reacción de dehidrohalogenación en la cual el hidrógeno y cloro, bromo, o yodo son separados de átomos de carbono vecinos.

20

Los nuevos compuestos de fórmula IA y IB forman sales con ácido fluosilícico que son útiles como agentes contra la polilla de acuerdo con patentes E.U.A. 1,915,334 y 2,075,359. También forman sales con ácido tiocianico que se condensan con formaldehído para formar materiales resinosos útiles como inhibidores de la corrosión de acuerdo con

25



311

337096

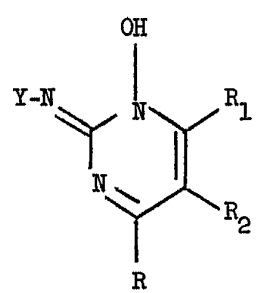
patentes E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155.

Las 1-hidroxipirimidinas de fórmula IA y IB de esta invención también forman sales con penicilinas. Estas sales tienen solubilidades características que las hacen útiles para el aislamiento y purificación de penicilinas, particularmente benzil penicilina. Dichas sales pueden formarse ya sea por neutralización de la forma base libre de un compuesto de fórmula IA o IB con la forma ácido libre de una penicilina, o por un intercambio metatético del anión de una sal por adición de ácido de un compuesto de fórmula IA o IB, por ejemplo, el ion cloruro de un clorhidrato, con la forma aniónica de una penicilina.

Las nuevas 1-hidroxipirimidinas de fórmula IA y IB también forman carboxiacilatos por tratamiento con agentes carboxiacilantes, por ejemplo, anhídridos de ácido carboxílico y cloruros de ácido carboxílico. Estos carboxiacilatos pueden ser compuestos simples o mezclas de compuestos, dependiendo de tales factores como la naturaleza de la 1-hidroxipirimidina reaccionante, el agente carboxiacilante, y las condiciones de reacción.

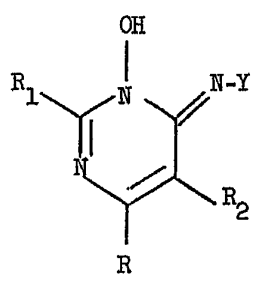
Los carboxiacilatos obtenidos a partir de 1-hidroxipirimidinas de fórmula IA y IB pueden representarse por las fórmulas

20



IIA

y



IIB

25



en donde R, R₁ y R₂ son como se define anteriormente e Y es carboxi-
acilo.

5 Los carboxiacilatos de fórmulas IIA y IIB pueden usarse
para mejorar una base libre de fórmula 1-hidroxipirimidina IA o IB.
Esta última puede transformarse en un carboxiacilato, el carboxiaci-
lato purificarse por técnicas convencionales, por ejemplo, recrista-
lización o cromatografía, y el carboxiacilato purificado deacilarse
ventajosamente por alcoholisis.

10 Los carboxiacilatos de dihidropirimidina de fórmulas IIA y
IIB pueden representarse por otras fórmulas. En cuanto a los com-
puestos de fórmula IA y IB, estos carboxiacilatos de fórmula IIA y IIB
probablemente son mezclas de formas tautómeras, las composiciones
de las cuales dependen de tales factores como la naturaleza de
los sustituyentes y las mitades caboxiacilo, y del medio. En algunos
15 casos, puede predominar una forma u otra. Las fórmulas IIA y IIB se
usan por conveniencia, y las otras formas tautómeras no están excluidas.

20 Los carboxiacilatos de fórmulas IIA y IIB son aminas y existen
ya sea bajo la forma no protonada (base libre) o la forma protonada
(sal por adición de ácido, según el pH del medio. Forman protonatos
estables por neutralización con ácidos fuertes adecuados, por ejemplo,
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico
y semejantes. Estas sales por adición de ácido son útiles para mejorar
o purificar las bases libres carboxiacilatos.

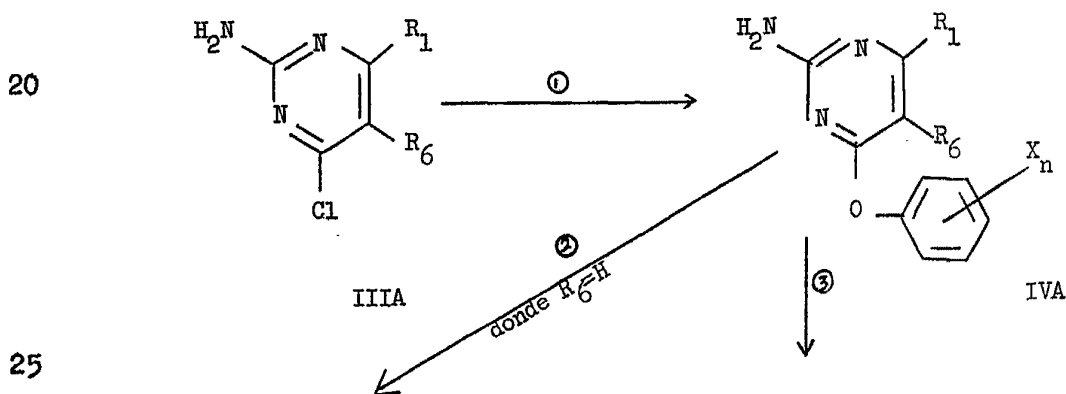
25 Los nuevos compuestos de esta invención, incluyendo las bases
libres de fórmulas IA y IB, las sales por adición de ácido de las mismas,



337096

los carboxiacilatos de fórmulas IIA y IIB, y las sales por adición de ácido de los mismos poseen actividad farmacológica. Por ejemplo, son activos por vía oral y parenteral en aves y mamíferos, incluyendo el hombre, como agentes antihipertensores que tienen actividad vasodilatadora, y son útiles para disminuir la presión sanguínea y para el tratamiento del shock. Son también útiles como agentes antifecundantes, como agentes antivirales, como agentes antiinflamatorios, y como estimulantes del sistema nervioso central. Estos compuestos también producen retención de electrolitos y agua en los animales de laboratorio tales como ratas y perros, y por lo tanto son útiles para producir animales de laboratorio con mayores cantidades de lo normal de iones sodio, iones potasio, iones cloruros y agua. Tales animales son útiles en investigación farmacológica, por ejemplo, para seleccionar compuestos con posible actividad diurética y para estudiar la acción de diuréticos conocidos.

Los nuevos compuestos de fórmula IA se producen de acuerdo con el esquema siguiente de reacción:

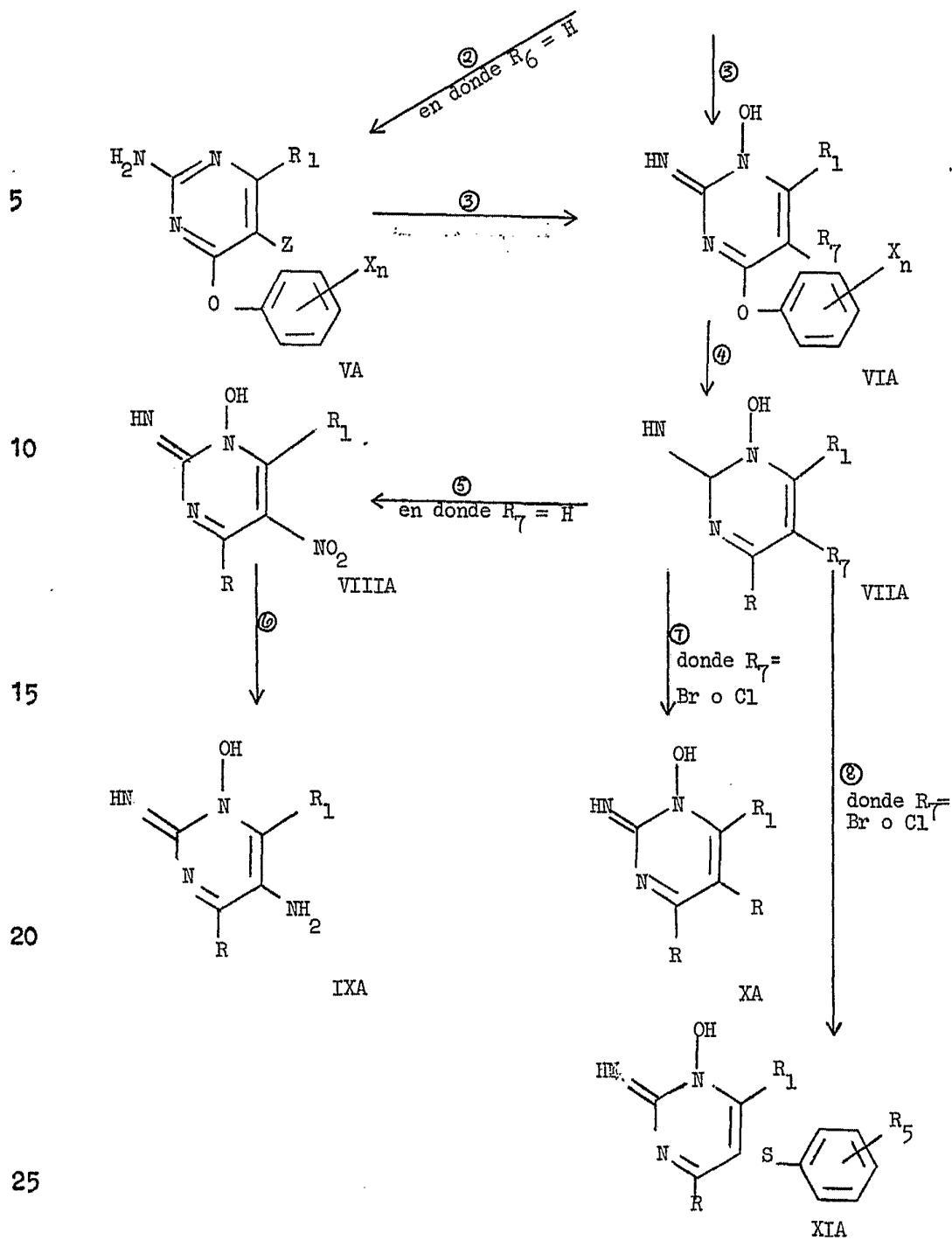


337096

-10-



1971





en donde R , R_1 y R_5 son como se define anteriormente, R_6 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, Z es bromo y cloro, R_7 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo y cloro, X es fluor, cloro y bromo y n es

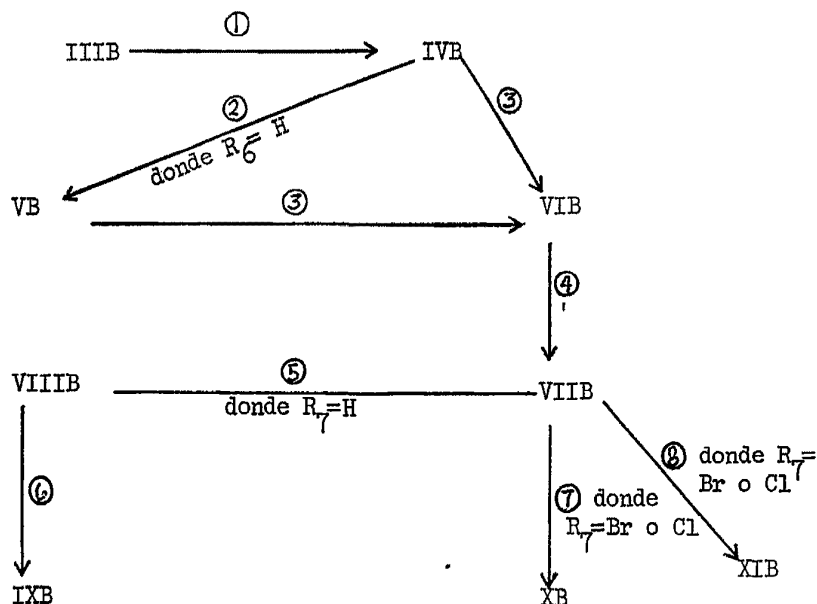
5 cero a 3, inclusive.

Las 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquilo inferior-6-iminopirimidinas de fórmula IB se producen también de acuerdo con el esquema de reacción delineado anteriormente, es decir,

10

25

20



sustituyendo las 2-amino-6-inferior-alquilpirimidinas de fórmula IIIA por las correspondientes 2-alquilo-inferior-6-aminopirimidinas de fórmula IIIB.

25



337096

Los compuestos de partida de fórmula IIIA son conocidos en la materia y pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia, tales como el método descrito por Braker et al., J. Amer. Chem. Soc., 69, 3072 (1947). Los compuestos de partida de fórmula

5 IIIB son conocidos en la materia o pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia, tales como el método descrito por Földi et al., Ber. Deut. Chem. Ges., 75, 755 (1942).

De aquí en adelante en el cuerpo de las especificaciones siempre que sea posible para conveniencia y brevedad, se hará referen-

10 cia solamente a los compuestos de serie A, esto es, compuestos en los cuales la posición 6 está ocupada por un grupo alquilo inferior, tal como las 2-amino-6-alquilo inferior pirimidinas (IIIA, IVA y VA), y las 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquilo inferior pirimidinas (VIA) y compuestos semejantes de la serie A. Sin embargo, debe entenderse

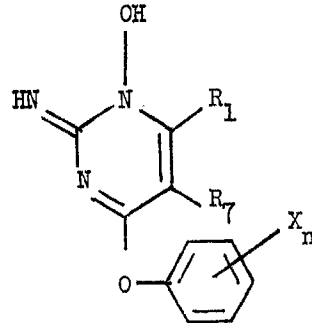
15 que el referirse a las serie A no debe interpretarse como una limitación de la invención de estos compuestos. En cambio, al referirse a la serie A también se quiere incluir a los compuestos de la serie B, tales como las 2-alquil-inferior-6-aminopirimidinas (IIIB, IVB y VB), y las 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil-inferior-6-iminopirimidinas (VIB)

20 y compuestos semejantes de la serie B.

Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula VIIA se producen mezclando un compuesto de fórmula:



337096



en donde R_1 , R_7 , X y n son como se definió anteriormente, con una amina de la fórmula RH en donde R es como se definió anteriormente. La mitad fenoxi del reactivo de fórmula VIA es desplazada por la mitad R de la amina (Reacción 4).

10

Las 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidinas de fórmula VIA son nuevos compuestos. Además de ser útiles como reactivos para la producción de 1,2-dihidro-1-hidroxi-pirimidinas de fórmula VIIA, son útiles para varios propósitos farmacológicos, Por ejemplo, los compuestos de fórmula VIA (y los compuestos VIB) son activos por vía oral y parenteral en aves y mamíferos, incluyendo el hombre, como agentes antihipertensores que tienen actividad vasodilatadora, y son útiles para disminuir la presión sanguínea y para el tratamiento del shock. También son útiles como agentes antifecundantes y agentes antivirales y como agentes que causan la retención de electrolitos y agua en animales de laboratorio.

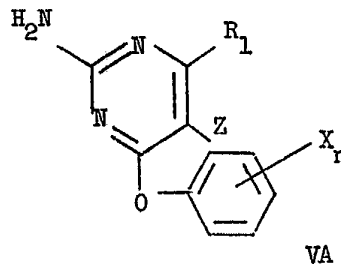
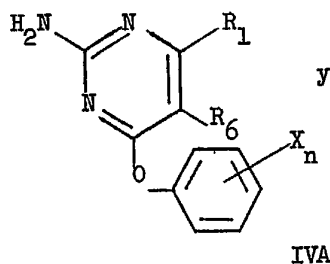
15

20

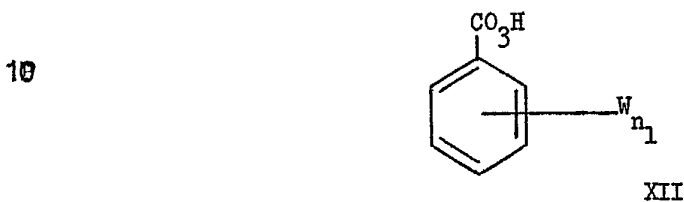
Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidinas de fórmula VIA se producen mezclando una pirimidina de las fórmulas:



337096



en donde X, n, R₁, Z y R₆ son como se definió anteriormente, con un ácido percarboxílico (Reacción 3). Se prefieren particularmente para este propósito los ácidos perbenzóicos de la fórmula:

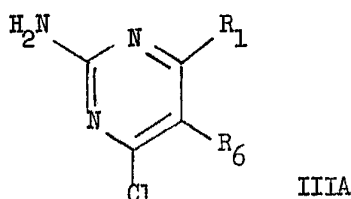


15 en donde W es seleccionado del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y nitro, y n₁ es cero a 5, inclusive. Sin embargo, pueden usarse otros ácidos percarboxílicos para esta oxidación, siendo ejemplos el ácido perbórmico, ácido peracético, ácido perpropiónico, ácido perbutírico, ácido perftálico, ácido percamfórico, y semejantes.

20 Las pirimidinas de fórmula IVA se preparan mezclando una pirimidina de la fórmula:

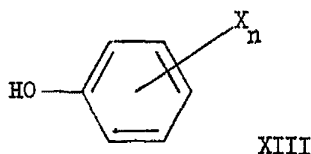


337096



5

en donde R_1 y R_6 son como se definió anteriormente, con una sal fenóxido de un fenol de la fórmula:



en donde X y n son como se definió anteriormente (Reacción 1).

10

Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-nitropirimidinas de fórmula VIII A se producen nitrando 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula VII A en donde R_7 es hidrógeno (Reacción 5).

15

Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-aminopirimidinas de fórmula IX A se producen mezclando 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-nitropirimidina de fórmula VIII A con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación (Reacción 6).

20

En forma completamente inesperada, la insaturación de carbono-carbono y carbono-nitrógeno en el anillo 1,2-dihidropirimidina no es hidrogenada con la misma facilidad como en la mitad nitro. Por lo tanto, las condiciones de hidrogenación pueden seleccionarse fácilmente para hidrogenar solamente la mitad nitro. Debe notarse, sin embargo, que las 5-aminopirimidinas de fórmula IX A en donde R contiene una mitad alqueno, no pueden prepararse por hidrogenación catalítica de 5-nitropirimidinas de fórmula VIII A, porque cualquiera de las mitades



1971

337096⁻¹⁶⁻

alqueno sería transformada por hidrogenación en mitad alquilo. Alternativamente, la mitad nitro en los compuestos de fórmula VIIIA puede ser reducida por un agente reductor químico que no altere la insaturación carbono-carbono, por ejemplo, ditionito de sodio o hidrosulfito de sodio. Ver, por ejemplo, J. Chem. Soc. (London) 985 (1956); J. Am. Chem. Soc. 79, 1518 (1957); Ber. Deut. Chem. Ges. 88, 1306 (1955); ibid. 90, 2272 (1957); ibid. 89, 2799 (1956).

Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula VIA en donde R_7 es cloro o bromo se producen por la secuencia de reacción IIIA (en donde R_6 es hidrógeno) $\xrightarrow{\textcircled{1}}$ IVA (en donde R_6 es hidrógeno) $\xrightarrow{\textcircled{2}}$ VA $\xrightarrow{\textcircled{3}}$ VIA (en donde R_7 es cloro o bromo), y en donde R_1 , X, Z y n son como se definió anteriormente.

Los ácidos percarboxílicos adecuados para la transformación (Reacción 3) de las pirimidinas de fórmula VA en 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula VIA, son aquellos enumerados anteriormente, como adecuados para la transformación de pirimidinas de fórmula IVA (en donde R_6 es alquilo inferior o hidrógeno) en 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula VIA (en donde R_7 es alquilo inferior o hidrógeno). Se prefieren especialmente para este propósito los ácidos perbenzóicos anteriormente mencionados de fórmula XII. Los agentes de halogenación adecuados para convertir los compuestos de fórmula IVA (en donde R_6 es hidrógeno) en los compuestos de fórmula VA, son los halógenos por sí mismos, es decir, cloro y bromo, y los llamados compuestos halógenos positivos (Reacción 2).

El término, compuestos halógenos positivos, como se usa en la



presente, se refiere a compuestos orgánicos o inorgánicos que contienen cloro o bromo con un número de valencia +1. Tales compuestos generalmente contiene un átomo de cloro o bromo ligado a algún otro átomo, generalmente oxígeno o nitrógeno, en un compuesto inorgánico u orgánico con un enlace covalente polar, en donde el átomo de halógeno es el extremo positivo del dipolo. Ejemplos de compuestos halógeno positivos inorgánicos son los ácidos hipohalurosos, por ejemplo, ácido hipocloroso y ácido hipobromoso, y los hipohalitos, por ejemplo, hipocloritos e hipobromitos de litio, sodio, potasio y calcio. Ejemplos de compuestos halógenos positivos orgánicos son los ésteres hipohalitos, por ejemplo, hipoclorito t-butílico; N-haloamidas, por ejemplo, N-cloroacetamida, N-bromoacetamida, N-bromobenzamida, N,p-dicloroacetanilida, N-cloro-p-nitroacetanilida, y N-clorobenzenosulfonamida; N-haloimidas, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, y N-cloroftalimida; y otros N-halo compuestos, por ejemplo, N-bromohidantoina, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, y semejantes. Estas halogenaciones se llevan a cabo por métodos conocidos en la materia para halogenación de diaminopirimidinas. Ver, por ejemplo, Brown, "Las Pirimidinas" (The Pyrimidines), Interscience Publishers, New York, pp. 169 (1962) y Phillips et al., J. Am. Chem. Soc. 74, 3922 (1952).

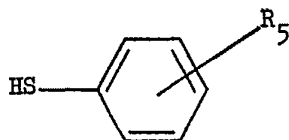
Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula XIA en donde el sustituyente en la posición 5 es $S - \text{C}_6\text{H}_4 - R_5$, siendo R_5 como se definió anteriormente, se produce (Reacción 8) mezclando una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-halopirimidina de fórmula VIIA (en donde R_7 es

337096 -18-



1971

cloro o bromo) con un tiofenol de la fórmula:



XIV

en donde R_5 es como se definió anteriormente.

Las nuevas 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de fórmula XA se producen mezclando (Reacción 7) una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-halo-
10 pirimidina de la fórmula VIIA con una amina de la fórmula RH, en donde R es como se definió anteriormente. El grupo R unido a la posición 5 puede ser igual o diferente que el grupo R unido a la posición 4.

La reacción, 1, entre una 4-cloropirimidina de fórmula IIIA y una sal fenóxido del fenol de fórmula XIII, se lleva a cabo calentando
15 una mezcla de la pirimidina y la sal en la zona de entre unos 100° y unos 200°C ., preferentemente en la zona de entre aproximadamente 140° y aproximadamente 180°C ., hasta que tiene lugar la reacción de desplazamiento deseada. Generalmente es suficiente de aproximadamente una a aproximadamente 10 horas de calentamiento, siendo generalmente requere-
20 rido menos tiempo a temperatura mayor, por ejemplo, 180°C ., que a temperatura inferior, por ejemplo, 140°C .

Se prefieren fenóxidos de metal alcalino, especialmente fenóxidos de sodio o potasio, aunque los fenóxidos de otros metales, por ejemplo, magnesio, calcio y aluminio, también pueden usarse. Se requiere un equi-
25 valente molecular de la sal fenóxido para reaccionar con cada equivalente



337096 -19-

1971

5 molecular de 4-cloropirimidina, y generalmente no hay razón para usar
proporciones diferentes de aquellas moleculares. Sin embargo, es ven-
tajoso calentar la sal fenóxido y la 4-cloropirimidina en presencia de
aproximadamente de uno a aproximadamente 10 o aún más equivalentes mole-
10 culares del fenol correspondiente a la sal fenóxido. El fenol entonces
sirve como un diluyente, y puede también servir como una fuente de la
sal fenóxido. En este último caso, se agrega un equivalente molecular
de un hidróxido metálico correspondiente a la sal fenóxido del metal deseado,
por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a sufi-
ciente fenol de la fórmula XIII para producir la cantidad deseada de
la sal fenóxido y dejar suficiente para que sirva como diluyente.

15 Para preparar la mezcla de la sal fenóxido y diluyente fenol,
es generalmente ventajoso agregar el hidróxido metálico en forma sólida,
y luego retirar el agua por un calentamiento preliminar a aproximadamente
100°C. Entonces se agrega la cloropirimidina a la mezcla de fenóxido-
fenol.

Alternativamente, se mezclan juntos y se calientan cloropiri-
midina, hidróxido metálico y suficiente fenol para formar fenóxido y para
que sirva como diluyente.

20 En lugar de o además de un diluyente fenol, puede usarse otro
diluyente líquido inerte, por ejemplo, dimetilformamida, para ayudar a
la formación de una mezcla de reacción adecuadamente móvil.

25 La 4-fenoxipirimidina deseada de fórmula IVA puede aislarse
de la mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo, por el
agregado de suficiente solución de hidróxido de metal alcalino acuoso para



1971

337096⁻²⁰⁻

disolver el diluyente fenol, si se usa alguno, seguido por separación del producto deseado por filtración o centrifugación. La fenoxipirimidina puede entonces purificarse, si se desea, por métodos convencionales, por ejemplo por recristalización de un solvente o mezclas de solventes adecuados.

5

La reacción, 3, entre una 4-fenoxipirimidina de fórmula IVA o VA y un ácido percarboxílico para producir una 1,2 - dihidro - 1 - hidroxí - 4 - fenoxipirimidina de fórmula VIA, se lleva a cabo mezclando aquellos dos reactivos, preferentemente en presencia de un diluyente líquido inerte. Aunque, como se menciona anteriormente, los ácidos percarboxílicos generalmente son útiles para esta oxidación, es preferible el uso de ácidos perbenzóicos de fórmula XII. Los ácidos de fórmula XII son conocidos en la materia o pueden prepararse por métodos conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Braun, Organic Syntheses, Coll, Vol. I, 2nd Ed., 431 (1941) y Silbert et al. J. Org. Chem. 27, 1336 (1962). En la fórmula XII, donde n_1 es 2 o más, las W's pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de halógeno son fluor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alcoxi inferior son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, y formas isómeras de los mismos. En forma ilustrativa los ácidos oxidantes de fórmula XII incluyen ácido perbenzóico, ácidos o-, m-, y p-cloro y bromoperbenzóicos, ácido 3,5-dicloroperbenzóico, ácido 2,3,5,6-tetracloroperbenzóico, ácido 4-metilperbenzóico, ácido 3,4-dimetilperbenzóico, ácido pentametilperbenzóico, ácidos o-, m-, y

10

15

20

25



337096

p-metoxiperbenzóicos, ácido 3-nitroperbenzóico, ácido 2,4-dinitroperbenzóico, ácido 3-cloro-4-metoxiperbenzóico, ácido 3-cloro-4-nitroperbenzóico, y semejantes.

5 Para llevar a cabo la reacción entre la pirimidina de fórmula IVA y VA y el ácido perbenzóico de fórmula XII, se mezclan los dos reactivos ventajosamente por debajo de aproximadamente 50°C., preferentemente entre unos -10° y +10°C, aunque pueden usarse temperaturas mayores o menores. Es preferible mezclar los reactivos en presencia de un diluyente líquido inerte y revolver la mezcla hasta que
10 la reacción se complete practicamente. La reacción generalmente requiere de aproximadamente una a aproximadamente 8 horas. Los diluyentes adecuados incluyen N-alquil inferior pirrolidonas, por ejemplo, N-metilpirrolidona; alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, los butanoles y los pentanoles; alcohol inferior y glicol ésteres de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo,
15 acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, monoacetato de etilen glicol, monoacetato de dietilen glicol; éteres, por ejemplo dietil éter, disopropil éter, etilen glicol monoetil éter, dietilen glicol monobutil éter; y semejantes. La relación molecular de pirimidina de fórmula IVA ó VA a ácido perbenzóico de fórmula XII puede variar
20 ampliamente. Son adecuadas relaciones de aproximadamente 1:1 a 1:5, preferentemente entre aproximadamente 1:1.5 a 1:2.5.

25 La 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidina de fórmula VIA puede aislarse de la mezcla de reacción de oxidación por técnicas convencionales, por ejemplo, por evaporación sucesiva del solvente de

337096⁻²²⁻



1971

5 reacción a presión reducida, solución del producto de fórmula básica
VIA en ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico, separación por fil-
tración de los productos de reacción insolubles en agua indeseables,
neutralización del filtrado ácido y separación del producto de fór-
mula VIA por filtración, extracción o cromatografía. El material
aislado puede purificarse por técnicas convencionales, por ejemplo,
por recristalización de un solvente o par de solventes adecuados, o por
preparación de una sal por adición de ácido, por ejemplo, el clorhi-
drato o fosfato ácido, y recristalización de sal, seguido, si se desea,
10 por reconversión de la sal en la base libre de la manera usual.

La reacción, 4, entre una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-R₇-4-fenoxi-
pirimidina de fórmula VIA (en donde R₇ es hidrógeno o alquilo inferior)
y una amina de fórmula RH, en donde R es como se definió anteriormente,
para producir una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-R₇-pirimidina de fórmula VIIA
15 (en donde R₇ es hidrógeno o alquilo inferior) se lleva a cabo mezclando
aquellos dos reactivos y calentando la mezcla dentro de la zona de aproxi-
madamente 100° a aproximadamente 200°C., preferentemente dentro de la
zona de aproximadamente 125° a aproximadamente 175°C. La reacción, 4, entre
una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-R₇-4-fenoxipirimidina de fórmula VIA donde R₇ es
20 bromo o cloro) y una amina de fórmula RH, en donde R es como se definió
anteriormente, para producir una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-R₇-pirimidina
de fórmula VIIA (en donde R₇ es bromo o cloro) se lleva a cabo mezclando
estos dos reactivos y calentando la mezcla dentro de la zona de aproxima-
damente 25° a aproximadamente 100°C, preferentemente dentro de la zona
25 de aproximadamente 50° y aproximadamente 80°C. Por lo menos un equivalente



1971

-23-

337096

- molecular de la amina debe mezclarse con cada equivalente molecular del reactivo pirimidina. Es generalmente ventajoso usar un exceso de la amina, por ejemplo, unos 2 hasta unos 20 equivalentes moleculares o aún más de la amina por equivalente molecular de la pirimidina, actuando el exceso de la amina entonces como un diluyente. También puede estar presente en la mezcla de reacción un diluyente orgánico inerte. Especialmente adecuadas para este propósito son la dialquilformamidas, particularmente aquellas en donde los sustituyentes dialquilos son iguales a aquellos de la amina desplazante y los alcoholes.
- 5
- 10 Cuando la amina reactiva tiene un punto de ebullición relativamente bajo y es posible que escape del recipiente de reacción durante el calentamiento, es ventajoso usar un recipiente de reacción cerrado, por ejemplo, un tubo de vidrio sellado de pared gruesa o un autoclave de metal cerrado para el paso de calentamiento.
- 15 Generalmente se requiere un tiempo de reacción desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 horas. La reacción de desplazamiento deseada generalmente tiene lugar más rápidamente a temperaturas superiores que inferiores. Además, cuando la mitad fenoxi tiene 2 o 3 sustituyentes halógenos, es decir, cuando n en la fórmula VIA es 2 o 3, el desplazamiento generalmente tiene lugar más rápidamente y a una temperatura inferior que cuando hay pocos halógenos o ninguno. En estos últimos casos, especialmente cuando no hay halógeno presente en la mitad fenoxi, la
- 20 reacción de desplazamiento se acelera generalmente agregando a la mezcla de reacción metal sodio o potasio. Preferentemente, aproximadamente un
- 25 equivalente atómico de metal alcalino se agrega por equivalente molecular



337096

de la pirimidina reactiva. El agregado de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como cloruro férrico con el metal alcalino, también generalmente acelerará la reacción de desplazamiento o hará posible una temperatura de reacción inferior. Generalmente una cantidad catalítica adecuada es entre aproximadamente 0.01 a 0.001 equivalentes moleculares de cloruro férrico por equivalente atómico de metal alcalino.

5

Ejemplos de reactivos de amina primaria adecuada para esta reacción de desplazamiento son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, butilamina secundaria, pentilamina, isopentilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, alilamina, 2-metilalilamina, 2-butenilamina, 3-butenilamina, 3-pentenilamina, 4-hexenilamina, 4,4-dimetil-2-pentenilamina, ciclobutilamina, ciclohexilamina, 4-butil terciario ciclohexilamina, bencilamina, fenetilamina, y semejantes. Ejemplos de aminas secundarias adecuadas para este propósito son dimetilamina, dietilamina, N-metiletilamina, dipropilamina, N-etilisopropilamina, di-butilamina secundaria, N-metilbutilamina, dipentilamina, N-etil-2,4-dimetilpentilamina, N-metiloctilamina, diheptilamina, dialilamina, N-metilalilamina, di-(1-metilalil)amina, di(2-metilalil)amina, N-etil-1-metilalilamina, N-propil-2-etilalilamina, di-(2-pentenil)amina, di-(3-butenil)amina, di(4-hexenil)amina, N-butil-2-butenilamina, N-metilciclohexilamina, diciclohexilamina, N-etilbencilamina, dibencilamina, di(4-metil-3-hexenil)amina, aziridina, 2-metilaziridina, 2,2-dimetilaziridina, azetidina, 2-etilazetidina, 3-octilazetidina, 3,3-dimetilazetidina, 2,2,4-trimetilazetidina, pirrolidina, 2-propilpirrolidina, 3-butilpirrolidina, 2-isohexilpirrolidina, 2,3-dimetilpirrolidina, 2,2,4-trimetilpirrolidina, 2,5-dietilpirrolidina,

10

15

20

25



337096

3,4-dioctilpirrolidina, piperidina, 2-metilpiperidina, 3-etilpiperidina,
 4obutilpiperidina, 2,4,6-trimetilpiperidina, 2-metil-5-etilpiperidina,
 3,5-dipentilpiperidina, hexahidroazepina, 2-etilhexahidroazepina, 4-
 5 butilhexahidroazepina terciaria, 3,3-dimetilhexahidroazepina, 2,4,6-
 tripropilhexahidroazepina, heptametenimina, 2-metilheptametenimina,
 2,4-diisopropilheptametenimina, octametenimina, 4-isooctiloctametil-
 enimina, morfolina, 2-etilmorfolina, 2-metil-5-etilmorfolina, 2,6-dimetil-
 morfolina, N-metilpiperazina, y semejantes.

La 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidina de fórmula VIIA deseada
 10 puede aislarse generalmente de la mezcla de reacción en forma de base
 libre enfriando la mezcla de reacción a aproximadamente 0° a aproxima-
 damente 25°C. La forma de base libre generalmente precipita y puede
 aislarse por técnicas convencionales, por ejemplo, por filtración o cen-
 trifugación. Alternativamente, un exceso de amina y otro diluyente,
 15 si es que se usa alguno, puede separarse por destilación o evaporación,
 y aislarse la 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidina deseada por técnicas con-
 vencionales, por ejemplo, recristalización fraccionada o extracción.
 La pirimidina aislada puede entonces purificarse, si se desea, por
 técnicas convencionales, por ejemplo, recristalización de un solvente
 20 o mezcla de solventes, o por cromatografía. Alternativamente, una sal
 por adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato o fosfato ácido del
 producto pirimidina puede prepararse, purificarse por recristalización
 y luego, si se desea, reconvertirse a la base libre de manera usual.

La nitración, 5, de las 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidinas de
 25 fórmula VIIA (en donde R₇ es hidrógeno) se lleva a cabo ventajosamente

337096 -26-



1971

5 mezclando el reactivo pirimidina con ácido sulfúrico concentrado (95%),
enfriando la solución resultante, y luego agregando lentamente una mez-
cla de ácido sulfúrico concentrado (95%) y ácido nítrico concentrado
(70%) continuando el enfriamiento dentro de los límites de aproxima-
damente 0° a aproximadamente 25°C., preferentemente de aproximadamente
10° a 15°C. Un tiempo de reacción total de aproximadamente 1 a aproxi-
madamente 5 horas generalmente es suficiente. Se requiere un equiva-
lente molecular de ácido nítrico por cada equivalente molecular de
pirimidina reactiva.

10 En algunos casos, puede usarse un ácido sulfúrico menos conce-
trado o un ácido nítrico menos concentrado si el reactivo pirimidina es
especialmente fácil de nitrar. Será claro para aquellos peritos en la
materia que las condiciones de nitración óptimas para cada reactivo piri-
midina en particular de fórmula VIIA, incluyendo las concentraciones de
15 ácido nítrico y ácido sulfúrico y cantidades y tiempo de reacción, y
temperatura de reacción serán determinadas por experimentos preliminares
en pequeña escala.

20 La 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidina nitrada de fórmula VIIIA
puede aislarse de la mezcla de reacción vertiendo la mezcla sobre hielo
molido, haciendo básica la mezcla resultante y luego aislando el producto
de nitración deseado por métodos convencionales, por ejemplo, filtración,
centrifugación, o extracción. Los productos de nitración son general-
mente sólidos y pueden purificarse por recristalización de un solvente
o mezcla de solventes adecuado o por cromatografía.

33709 37-



1971

La reducción, 6, de las 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-nitropirimidinas de fórmula VIIIA se lleva a cabo ventajosamente por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, un metal noble, por ejemplo, platino, paladio, rodio o un metal base, por ejemplo nickel Raney, cobalto Raney, y en presencia de un diluyente inerte, como por ejemplo, metanol, etanol, dioxano, acetato de etilo y semejantes. Se prefieren catalizadores paladio. Las presiones de hidrogenación que oscilan entre aproximadamente la presión atmosférica y unos 100 lbs. por pulgada cuadrada y las temperaturas de hidrogenación que oscilan entre unos 10° y unos 100°C. son preferidas.

También es preferible agregar suficiente ácido fuerte, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, al reactivo pirimidina antes de la hidrogenación de manera tal que se hidrogena la forma protonatada del reactivo y se produce la sal protonatada o por adición de ácido del producto 5-aminopirimidina. En algunos casos, la forma sal por adición de ácido del producto es sustancialmente más estable y más fácil de aislar que la forma base libre.

Los productos de reducción de 5-aminopirimidina de fórmula IXA son aislados de las mezclas de reacción de hidrogenación por técnicas convencionales, por ejemplo, eliminando el catalizador por filtración o centrifugación, y luego eliminando el diluyente por destilación o evaporación. Si el reactivo 5-nitropirimidina es puro generalmente no es necesario purificar el producto 5-aminopirimidina. Cuando es necesaria la purificación, sin embargo, se prefiere purificar una sal por adición de ácido adecuado por recristalización de un solvente o mezcla de solventes adecuados.



337096

La halogenación, 2, de las 4-fenoxipirimidinas de fórmula IVA (en donde R_G es hidrógeno) se lleva a cabo mezclando el reactivo pirimidina con el agente de halogenación, preferentemente en presencia de un diluyente. Por ejemplo, en el caso de la bromación, el reactivo pirimidina se disuelve en un diluyente tal como ácido acético, y la solución resultante se mezcla gradualmente dentro de la zona de aproximadamente 10° a aproximadamente 100°C ., con un equivalente molecular de bromo también disuelto en un diluyente tal como ácido acético. En algunos casos, es ventajoso llevar a cabo la bromación en presencia de agua, aunque debe también estar presente suficiente diluyente orgánico, por ejemplo ácido acético, para mantener una mezcla de reacción homogénea. La presencia de una base tal como carbonato de calcio acetato de sodio en donde el diluyente es ácido acético, para neutralizar el ácido bromhídrico que se forma también es aconsejable. De una manera similar, el uso de cloro da origen a las correspondientes 5-cloropirimidinas de fórmula VA.

Alternativamente, puede usarse uno de los llamados compuestos halógenos positivos, ejemplos de los cuales se han dado anteriormente, para halogenar una 4-fenoxipirimidina de fórmula IVA (en donde R_G es hidrógeno). Por ejemplo, una mezcla de un reactivo pirimidina de fórmula IVA (en donde R_G es hidrógeno), un equivalente molecular del compuesto halógeno positivo, por ejemplo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, y un diluyente inerte, por ejemplo, tetracloruro de carbono, se mezclan y calientan dentro de la zona de aproximadamente 50° a aproximadamente 100°C .



337096

Las 5-halo-4-fenoxipirimidinas deseadas de fórmula VA, pueden aislarse de la mezcla de reacción de halogenación por métodos convencionales, por ejemplo, por evaporación del diluyente, y el producto puede purificarse, si se desea, por métodos convencionales, por ejemplo por recristalización de un solvente o mezcla de solventes adecuados o por cromatografía.

La oxidación, 3, de la 5-halo-4-fenoxipirimidina de fórmula VA con un ácido percarboxílico para producir una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-halo-4-fenoxipirimidina de fórmula VIA, se lleva a cabo de la misma manera descrita anteriormente para la oxidación con ácido percarboxílico de 4-fenoxipirimidinas de fórmula IVA (en donde R_6 es hidrógeno o alquilo inferior) a 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidinas de fórmula VIA (en donde R_6 es hidrógeno o alquilo inferior).

La reacción, 8, entre una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-halopirimidina de fórmula VIIA y un tiofenol de fórmula XIV para producir una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-ariltiopirimidina de fórmula XIA, se lleva a cabo ventajosamente calentando una mezcla de aquellos dos reactivos en presencia de una base fuerte, preferentemente un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en la zona de aproximadamente 50° a aproximadamente 200°C , preferentemente en la zona de aproximadamente 75° a aproximadamente 125°C , hasta que tiene lugar el desplazamiento de halógeno deseado. Para este desplazamiento se prefiere que el halógeno desplazado sea bromo, es decir, que R_7 en la fórmula VIIA sea bromo. Es también preferible usar un exceso del tiofenol de fórmula XIV, preferentemente entre unos 2 y unos 10 o aún más equivalentes moleculares de



337096

5 tiofenol por equivalente molecular de la pirimidina reactiva. Es tam-
bién preferible usar aproximadamente un equivalente molecular de la
base fuerte por equivalente molecular de la pirimidina reactiva. Gene-
ralmente se requiere en la zona preferida de temperatura un tiempo de
reacción de alrededor de 1 a aproximadamente 10 horas. Es ventajoso gene-
ralmente agregar una pequeña cantidad de agua, preferentemente alrededor
de 5 a alrededor de 25 por ciento del peso de la base usada, para ayudar
a la formación de una mezcla de reacción homogénea. Para este propósito
también puede agregarse un diluyente inerte de punto de ebullición apro-
piado.

10 La 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-ariltiopirimidina de fórmula XIA de-
seada puede aislarse de la mezcla de reacción diluyendo dicha mezcla
con agua conteniendo suficiente hidróxido de metal alcalino para disol-
ver el exceso de tiofenol. El producto deseado restante es generalmente
15 un sólido que puede separarse por métodos convencionales, por ejemplo,
por filtración, centrifugación, o extracción, y puede generalmente puri-
ficarse si se desea por recristalización de un solvente o mezcla de sol-
vnetes adecuados.

20 La reacción, 7, entre una 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-halopirimidina
de fórmula VIIA y una amina primaria o secundaria de la fórmula RH para
producir 1,2-dihidro-1-hidroxi-5- sustituida aminopirimidina de fórmula
XA, se lleva a cabo ventajosamente calentando una mezcla de aquellos dos
reactivos en la zona de aproximadamente 100 a aproximadamente 150°C.,
preferentemente en la zona de unos 105° a unos 125°C. Las condiciones
25 de reacción y manipulación son por otra parte similares a aquellas des-



337096

critas anteriormente para el desplazamiento de la mitad fenoxi de una 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidina de fórmula VIA con una amina de la fórmula RH. Debe usarse por lo menos un equivalente molecular de la amina de desplazamiento. Se usan preferentemente unos 2 a unos 10 equivalentes moleculares de manera que el exceso de la amina actúa como un diluyente dando una mezcla de reacción homogénea. Aunque cualquiera de los 5-bromo o 5-cloro sustituyentes dentro del alcance de fórmula VIIA puede ser desplazado con una amina, es preferible que el halógeno desplazado sea bromo.

5

10

Ejemplos de aminas adecuadas para este desplazamiento de halógenos son aquellas enumeradas anteriormente como adecuadas para el desplazamiento de fenoxi. Se prefiere un recipiente de reacción cerrado cuando se usan aquellas aminas cuyo punto de ebullición a la presión atmosférica es inferior que la temperatura de reacción deseada.

15

La 1,2-dihidro-1-hidroxi-5-sustituída aminopirimidina de fórmula XA deseada puede aislarse de la mezcla de reacción evaporando el exceso de amina y diluyente, si es que se utiliza alguno, seguido por tratamiento con base acuosa diluída para transformar cualquier sal de amina en la forma base libre. El producto amina impuro entonces se purifica por destilación a presión reducida, por recristalización de un solvente o mezcla de solventes adecuados, o cromatografía o por una combinación de aquellos métodos.

20

Las 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidinas de fórmula IA se transforman en sales por adición de monoácido y diácido neutralizando con cantidades apropiadas del correspondiente ácido orgánico o inorgánico

25



337096

de los cuales se dan ejemplos anteriormente. Estas transformaciones pueden llevarse a cabo por una variedad de procedimientos conocidos en la materia como generalmente útiles para la preparación de sales por adición de amino ácido. La elección del procedimiento más adecuado dependerá de una variedad de factores incluyendo la conveniencia de la operación, consideraciones económicas, y particularmente las características de solubilidad de la amina de fórmula IA, del ácido, y de la sal por adición de ácido. Si el ácido es soluble en agua, el compuesto básico de fórmula IA puede disolverse en agua conteniendo ya sea una o dos cantidades equivalentes del ácido, y luego, puede eliminarse el agua por evaporación. Si el ácido es soluble en un solvente relativamente no polar, por ejemplo, dietil éter o diisopropil éter, pueden mezclarse soluciones separadas del ácido y del compuesto básico de Fórmula IA en dicho solvente en cantidades equivalentes de donde la sal por adición de ácido generalmente precipitará debido a su relativamente baja solubilidad en el solvente no polar. Alternativamente, el compuesto básico de fórmula IA puede mezclarse con el ácido en presencia de un solvente de polaridad moderada, por ejemplo un alcohol inferior, una alcanona inferior, o un éster alquílico inferior de un ácido alcanólico inferior. Ejemplos de estos solventes son etanol, acetona y acetato de etilo, respectivamente. Al mezclar subsiguientemente la solución resultante de la sal por adición de ácido con un solvente de polaridad relativamente baja, por ejemplo, dietiléter o hexano, se producirá generalmente precipitación de la sal por adición de ácido. Pueden formarse sales ya sea monoácida o diácida usando uno o dos



337096

5 equivalentes, respectivamente, del ácido. De la misma manera, las 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenoxipirimidinas de fórmula VIA son convertidas en sus sales por adición de ácido. Las sales por adición de ácido de pirimidinas de fórmula IA y VIA pueden ser transformadas en otras sales por adición de ácido por medio de un intercambio metaté-

5 tico del anión de la sal por adición de ácido original, por ejemplo, el ion cloruro, con otro anión, por ejemplo, como se describe anteriormente con respecto a la formación de sales de penicilina.

10 Los carboxiacilatos de fórmula IIA se producen mezclando una 1,2-dihidro-1-hidroxipirimidina de fórmula IA con la cantidad apropiada de un agente carboxiacilante, preferentemente en presencia de un diluyente.

15 Aunque prácticamente puede usarse cualquier agente carboxiacilante para producir estos carboxiacilatos, son especialmente adecuados los anhídridos, anhídridos mezclados y cloruros de ácido de ácidos

20 alcánico, cicloalcánico, alquénico, cicloalquénico, aralcánico, aromático y heterocíclico carboxílico. Estos anhídridos y cloruros de ácidos también pueden ser sustituidos en cualquier carbono excepto el carbono carbonilo con cualquiera de una amplia variedad de mitades

25 atómicas o moleculares que no reaccionan con los reactivos dihidropirimidinas. Ejemplos de tales sustituyentes son alquilo, por ejemplo, metilo, butilo, decilo, alcoxi por ejemplo, metoxi, etoxi, pentiloxi, alquiltio, por ejemplo, metiltio, propiltio, heptiltio; dialquilamino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dihexilamino, alcoxicarbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, propoxicarbonilo, nonoxicarbonilo, carboxi-

-34-
337096



1971

ácilo, por ejemplo, acetilo, butirilo; carboxamido, por ejemplo benzamido, acetamido; nitro; fluoro; ciano; y semejantes. El cloro, bromo y yodo también pueden ser sustituyentes en las porciones aromáticas de los agentes carboxiacilantes.

- 5 Ejemplos de anhídridos adecuados son anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido acrílico, anhídrido crotónico, anhídrido ciclohexanocarboxílico, anhídrido benzóico, anhídrido naftóico, anhídrido furóico, y semejantes, como también los correspondientes anhídridos sustituidos con uno o más de
- 10 los sustituyentes anteriormente mencionados. Ejemplos de cloruros de ácidos adecuados son cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de decanoilo, cloruro de acrilóilo, cloruro de crotonilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo, cloruro de 3-ciclohexenecarbonilo, cloruro de fenilacetilo,
- 15 cloruro de succinilo, cloruro de benzoilo, cloruro de naftoilo, cloruro de furoilo, cloruro de 3-piridinocarbonilo, cloruro de ftaloilo, y semejantes, como también los correspondientes cloruros de ácidos sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriormente mencionados. Debe usarse por lo menos un equivalente molecular del agente
- 20 carboxiacilante para la introducción de cada mitad carboxiacilo.

La carboxiacilación generalmente tiene lugar rápidamente dentro de la zona de aproximadamente -20° a aproximadamente $+50^{\circ}\text{C}$. Diluyentes adecuados son éteres, por ejemplo, dietil éter y tetrahidrofurano, cetonas, por ejemplo, acetona y metil etil cetona, ésteres, por ejemplo, acetato

25 de metilo y acetato de etilo; acetonitrilo, piridina, y asemejantes.



337096

El carboxiacilato deseado generalmente se separa de la mezcla de reacción en forma cristalina y puede separarse de la manera usual como por ejemplo, por filtración o centrifugación. Alternativamente, puede evaporarse el diluyente, preferentemente a presión reducida. Los carboxiacilatos pueden purificarse por técnicas convencionales, por ejemplo, por recristalización de un solvente o mezclas de solventes adecuados.

5

Los carboxiacilatos de dihidropirimidina preparados como se describe anteriormente son transformados fácilmente otra vez en la dihidropirimidina base libre de fórmula IA, preferentemente calentando con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol. El tratamiento simultáneo con una base, por ejemplo, amoníaco gaseoso, o un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, generalmente acelera la alcoholisis.

10

Como se menciona anteriormente los nuevos compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmulas IA, IIA y VIA (y IB, IIB yVIB), incluyendo las bases libres y sales por adición de ácido de los mismos, son útiles como agentes antihipertensores, agentes antifecundantes, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios y como estimulantes del sistema nervioso central en el tratamiento de aves y mamíferos incluyendo el hombre. Para estos propósitos, especialmente como agentes antihipertensores, los nuevos compuestos pueden usarse en la forma no protonada (base libre) o en la forma protonada (sal por adición de ácido) ya sea en asociación con un vehículo farmacéutico en formas posológicas sólidas o líquidas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, píldoras, granulos, jarabes, elixires,

15

20

25



337096

5 supositorios, dispersiones en agua o en aceite vegetal estériles para uso parenteral, y semejantes, por sí solos, o en combinación con otras drogas, por ejemplo, en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores del simpático, agentes de bloqueo ganglionar, vasodilatadores periféricos, reserpínoides, tranquilizadores, sedantes, relajantes musculares, antihistamínicos y otros antihipertensores.

10 Los polvos se preparan pulverizando muy finamente el ingrediente activo hasta un tamaño adecuadamente fino y mezclando con un diluyente pulverizado de la misma manera. El diluyente puede ser un material carbohidrato comestible tal como almidón. Ventajosamente está presente un agente edulcorante como también un agente de sabor.

15 Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describió aquí anteriormente y llenando con ella planchas de gelatina de forma conveniente. Ventajosamente, se agrega a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado, como coadyuvante para la operación de llenado, un lubricante tal como talco, estearato de magnesio y estearato de calcio.

20 Las tabletas se hacen preparando una mezcla de polvo, granulando o precomprimiendo, agregando un lubricante y comprimiendo en tabletas. La mezcla de polvo se prepara mezclando el ingrediente activo pulverizado adecuadamente, con un diluyente o base tal como almidón, lactosa, caolín, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, y semejantes. La mezcla de polvo puede granularse en húmedo con un agente de unión tal como jarabe, solución de gelatina, solución de metilcelulosa o mucilago de goma arábiga y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la

25



337096

5 granulación en húmedo, la mezcla de polvo puede ser precomprimida, es decir, pasada por la máquina de tabletas y los tabletones resultantes disgregados a gránulos. Los gránulos son después lubricados para evitar la adherencia en las matrices de la máquina para tabletas por medio del agregado de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada entonces se comprime en tabletas.

Ventajosamente, la tableta puede proveerse de un revestimiento protector constituido por una capa en forma de sello de goma laca, una capa de azúcar y metilcelulosa, y una capa de pulido de cera de carnauba.

10 Los líquidos orales se preparan en formas de unidad posológica tales como jarabe y elixires en donde cada cucharadita de la composición contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo para su administración.

15 Se prepara un jarabe dispersando el ingrediente activo en una solución de sacarosa en agua con sabor adecuado. De la misma manera se prepara un elixir utilizando un vehículo hidro-alcohólico. Los elixires son vehículos ventajosos para usar cuando un agente terapéutico que no es suficientemente soluble en agua está presente en la composición.

20 Pueden prepararse para administración parenteral formas de unidad posológica fluidas acuosas. Para preparar la forma parenteral, se coloca una cantidad medida del ingrediente activo en un frasco ampolla, y el frasco ampolla y su contenido se esteriliza y se sella. Se provee una frasco ampolla acompañante de agua estéril para inyección como un
25 vehículo para formar una dispersión antes de la administración. Venta-



337096

5 josamente, el agua estéril puede llevar disuelto en ella un anestésico local y un agente amortiguador. Las soluciones acuosas parenterales pueden también prepararse utilizando una sal farmacológicamente aceptable del ingrediente activo, tales como las mencionadas anteriormente.

Alternativamente, puede prepararse una suspensión parenteral suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal parenteralmente aceptable con o sin el agregado de coadyuvantes y esterilizando después de llenar los frasco ampollas.

10 Para uso veterinario oral, el ingrediente activo se prepara convenientemente bajo la forma de una mezcla para añadir a los alimentos. La mezcla para añadir a los alimentos puede contener el ingrediente activo mezclado con un diluyente farmacológicamente comestible, tales como almidón, harina de avena, harina, carbonato de calcio, talco, 15 harina de pescado desecado, y semejantes. La mezcla para añadir a los alimentos entonces se agrega convenientemente al alimento regular, proporcionando con ello medicación al animal durante el curso de la alimentación.

20 El término "forma de unidad posológica" como se usa en las especificaciones y reclamos se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada, del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el diluyente, escipiente o vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las nuevas formas de unidad posológica de esta invención 25 surgen y dependen directamente de (a) las características únicas del

337096



1971

5 material activo y el efecto terapéutico particular que se quiere conseguir y (b) las limitaciones inherentes al arte de preparar tal material activo para uso terapéutico en seres humanos y animales, como se describe en detalle en las especificaciones, siendo estas características de la presente invención. Ejemplos de formas de unidad posológica adecuada de acuerdo con esta invención son tabletas, cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, gránulos, obleas, sellos, supositorios, múltiples segregados de cualquiera de los anteriores, y otras formas como se describen en la presente.

10 La cantidad de ingrediente activo que debe administrarse depende de la edad, peso del paciente, la condición en particular a ser tratada, la frecuencia de administración y la vía de administración. Los límites de dosis oscilan entre aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg. por Kg. de peso corporal, preferentemente de unos 0.3 a unos 10 mg por kg de peso corporal. Las dosis humanas oscilan entre unos 5 a 15 unos 500 mg. al día administrados como una dosis única o en 3 o 4 dosis fraccionadas; la dosis para adultos es preferentemente entre 25 hasta unos 200 mg. Las dosis veterinarias corresponderán a las dosis humanas siendo las cantidades administradas proporcionadas al peso del animal comparándolo con los seres humanos adultos.

20 El ingrediente activo se prepara con un diluyente farmacéutico adecuado en forma de unidad posológica, ya sea solo o en combinación con otros ingredientes activos. La cantidad de tales otros ingredientes activos debe ser determinada en relación con la dosis usual de cada uno de dichos ingredientes. Así, los nuevos compuestos de la invención pueden 25



337096

combinarse con otros agentes hipotensores tales como α -metildopa 100-250 mg; con diuréticos tales como aminofilina 100-200 mg., bendroflumetiazida 2.5-5 mg., hidroclorotiazida 10-50 mg., tricloro-
5 metiazida 2-4 mg., triamtereno 25-100 mg., etoxaclamida 50-250 mg., amisometradina 200-400 mg., espironolactona 25-100 mg.; con agentes de bloqueo del simpático tales como sulfato de guanetidina 10-50 mg., sulfato de betanidina 5-20 mg.; agentes de bloqueo ganglionar tales como bitrato de pentolinio 20-200 mg., clorhidrato de mecamilamina
10 2,5-5 mg., clorhidrato de hexametonio 125-250 mg., cloruro de clorison-
damina 25-100 mg.; vasodilatadores periféricos tales como hidralazina 10-100 mg., beta-piridil carbinol 50-150 mg., mebutamato 100-300 mg.;
drogas del tipo de la reserpina tales como reserpina 0.1-1 mg., alsero-
xilon 2-4 mg., sirosingopina 0.5-2 mg., deserpidina 0.1-1 mg.; tranqui-
25 lizadores tales como meprobamato 200-400 mg., ectilurea 100-300 mg;
clorhidrato de clordiazepoxida 5-20 mg., clorhidrato de promazina
25-150 mg., diazepam 2-10 mg.; sedantes tales como fenobarbital 8-60
mg., metiprilon 50-100 mg., amobarbital 20-40 mg, etclorvinol 100-200
mg; relajantes musculares tales como clorhidrato de papaverina 20-100
20 mg, carisoprodol 200-400 mg. fenaglicodol 200-400 mg.

Como se ha indicado anteriormente, la referencia a compuestos de la serie A, es decir IIIA, IVA, VA, VIA, VIIA, VIIIA, IXA, XA y XIA en el contenido de las especificaciones no debe interpretarse como límite de las mismas. Al contrario debe interpretarse como incluyendo los compues-
25 tos de la serie B, es decir IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIIIB, IXB, XB y XIB, en los cuales el grupo alquilo inferior R_1 está en la posición 2,



1971

-41-
337096

en lugar de estar en la posición 6.

Los ejemplos siguientes ilustran la mejor manera contemplada por los inventores para llevar a cabo su invención.

Ejemplo 1 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino
5 pirimidina.

Parte A 2-amino-6-metil-4-fenoxipirimidina.

Una mezcla de 28.6 g. (0.2 mol) de 2-amino-6-metil-4-cloro-
pirimidina, 94 g. (1.0 mol) de fenol y 13.2 g. (0.2 mol) de hidró-
xido de potasio al 85% sólido, se calentó a 95 - 100°C. durante 2
10 horas y se agregó una solución de 60.0 g. de hidróxido de potasio
en 600 ml. de agua mientras se revolvía. La mezcla así obtenida
se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró. El sólido así obte-
nido se recrystalizó de 700 ml. de metanol para dar 31.5 g (79% del
teórico) de 2-amino-6-metil-4-fenoxipirimidina; punto de fusión 192°
15 a 194°C [J. Org. Chem. 17, 1457 (1952) da punto de fusión 194° a 195°C.]

Ultra Violeta (etanol) 227 m μ ($\epsilon = 14,170$); 280 m μ ($\epsilon = 6870$).

(H₂SO₄ alc. 0.01N) inflex. 220 m μ ($\epsilon = 16,450$); 278 m μ ($\epsilon = 7480$)

(KOH alc. 0.01N) 227 m μ ($\epsilon = 14,170$); 280 m μ ($\epsilon = 6870$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada
20 en aceite mineral) 3340, 3180, 1650, 1575, 1485, 1210,
1185, 790, 760, 680 cm⁻¹.

25 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte A, pero usando
en lugar de fenol, 2,4-diclorofenol; p-clorofenol; p-bromofenol; 2,4-
dibromofenol; m-fluorofenol; 2,4,6-triclorofenol, y semejantes, se
obtienen:



337096

- 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-amino-6-metil-4-(p-clorofenoxi)pirimidina;
- 2-amino-6-metil-4-(p-bromofenoxi)pirimidina;
- 2-amino-6-metil-4-(2,4-dibromofenoxi)pirimidina;
- 5 2-amino-6-metil-4-(m-fluorofenoxi)pirimidina;
- 2-amino-6-metil-4-(2,4,6-triclorofenoxi)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

De la misma manera, sustituyendo 2-amino-6-metil-4-cloropirimidina por ejemplo, por:

- 10 2-amino-6-etil-4-cloropirimidina;
- 2-amino-6-propil-4-cloropirimidina;
- 2-amino-6-butil terciario-4-cloropirimidina;
- 2-amino-6-octil-4-cloropirimidina;
- 2-amino-5,6-dimetil-4-cloropirimidina;
- 15 2-amino-5-metil-6-etil-4-cloropirimidina;
- 2-amino-5-octil-6-propil-4-cloropirimidina;
- 2-amino-5-butil terciario-6-propil-4-cloropirimidina,

y semejantes, y siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte A, se producen

- 20 2-amino-6-etil-4-fenoxipirimidina;
- 2-amino-6-propil-4-fenoxipirimidina;
- 2-amino-6-butil terciario-4-fenoxipirimidina;
- 2-amino-6-octil-4-fenoxipirimidina;
- 2-amino-5,6-dimetil-4-fenoxipirimidina;
- 25 2-amino-5-metil-6-etil-4-fenoxipirimidina;



337096

2-amino-5-octil-6-propil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-5-butil terciario-6-propil-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, respectivamente.

5 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte A, pero usando en lugar de la combinación de 2-amino-6-metil-4-cloropirimidina y el fenol, cada una de las 2-amino-6-alquilo inferior-4-cloropirimidinas específicas y 2-amino-5,6-di-alquilo-inferior-4-cloropirimidinas mencionadas anteriormente, y cada uno de los halofenoles específicos mencionados anteriormente, se obtienen las correspondientes 2-amino-10 6-alquilo-inferior-4-fenoxipirimidinas, 2-amino-6-alquilo-inferior-4-halofenoxipirimidinas, 2-amino-5,6-di-alquilo-inferior-4-fenoxipirimidinas y 2-amino-5,6-di-alquilo-inferior-4-halofenoxipirimidinas.

Parte B 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina.

15 Una solución de 14.2 g (0.66 mol) de 2-amino-6-metil-4-fenoxipirimidina y 0.14 mol de ácido peracético en 150 ml. de ácido acético se calentó a 58°C. durante 20 horas. La solución así obtenida se concentró hasta un jarabe a 58°C bajo presión reducida, se disolvió en agua, seguido por ajuste de pH a 9 y filtrado. El sólido así obtenido 20 se calentó en etanol al 5% y se filtró, el filtrado se enfrió hasta 5°C. y se mantuvo a esa temperatura durante unas 12 horas y se filtró para dar 4.0 g (28% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina como el hidrato. Después de secar sobre 25 pentóxido de fósforo, se obtuvo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina; punto de fusión 190° - 193°C.



337096

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2$: C, 60.81; H, 5.10; N, 19.34; O, 14.73.

Hallado: C, 60.49; H, 5.21; N, 18.79; O, 15.63.

Ultra Violeta: (etanol) ligera inflex. 220 mμ (ε = 17,790; 220mμ(ε=7590);

5

316 mμ (ε = 7280).

(H_2SO_4 alc. 0.01N) inflex.223 mμ (ε=14,320); inflex.262 mμ.

(ε=4040); 285 mμ(ε=6070); inflex.318 mμ (ε=1903).

(KOH alc. 0.01N) 265 mμ (ε = 7900);316 mμ (ε = 6870).

Infrarrojo: (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral)

10

3360, 3040, 1660, 1650, 1600, 1585, 1560, 1490 cm^{-1} .

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte B, pero usando en lugar de ácido paracético, en experimentos separados, ácido m-cloroperbenzónico; ácido perbenzónico; ácido perftálico; ácido 2,4-dicloroperbenzónico; ácido p-metilperbenzónico; ácido m-nitroperbenzónico; y ácido p-metoxiperbenzónico, se obtiene el mismo producto, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina.

15

De la misma manera, sustituyendo 2-amino-6-metil-4-fenoxipirimidina, por ejemplo, por

2-amino-6-etil-4-fenoxipirimidina;

20

2-amino-6-propil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-butil terciario-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-octil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-5,6-dimetil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-5-metil-6-etil-4-fenoxipirimidina;

25

2-amino-5-octil-6-propil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-5-butil terciario-6-propil-4-fenoxipirimidina;



337096

y semejantes, y siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte B,
se producen:

- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino,5,6-dimetil-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-metil-6-etil-4-fenoxipirimidina,
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-octil-6-propil-4-fenoxipirimidina,
10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-butil terciario-6-propil-4-
fenoxipirimidina,

y semejantes, respectivamente.

- Tambien siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte B, pero
usando en lugar de 2-amino-6-metil-4-fenoxipirimidina, cada una de las
15 otras 2-amino-6-alquilo inferior-4-fenoxipirimidinas, 2-amino-6-alquilo inf.
4-halofenoxipirimidinas, 2-amino-5,6-di-alquilo inferior-4-fenoxipiri-
midinas, y 2-amino-5,6-dialquilo inferior-4-halofenoxipirimidinas, se
obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquilo
inferior-4-fenoxipirimidinas, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquilo inf.-
20 4-halofenoxipirimidinas, 1,2-dihidro-1-hidroxi-5,6-dialquilo inferior-
4-fenoxipirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-5,6-di-alquilo inferior-
4-halofenoxipirimidinas.

Parte C 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino-
pirimidina.

- 25 Una mezcla de 20 ml. de piperidina, 0.96 g (0.0046 mol) de sodio



337096

5 y 0.005 g. (0.00002 mol) de cloruro férrico, se revolvió hasta solución completa y se agregó 1.0 g. (0.0046 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina. Esta mezcla se calentó lentamente hasta reflujo durante 1.5 horas, manteniéndose a reflujo durante 2 horas, se agregó un ml. de etanol y la mezcla se enfrió y se filtró, se concentró hasta sequedad, el residuo se cromatografió sobre dos placas de 19 x 19/1 mm. de silica-gypsum, usando una mezcla de 50% acetato de etilo-metanol. Los sólidos en la zona cromatográfica media se separaron y se extrajeron continuamente con cloroformo. La solución clorofórmica se concentró hasta sequedad a 60°C. para dar 0.7 g. de material, que después de recristalización de acetonitrilo dió 0.4 g. (41% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

10

Análisis:

Calculado para C₁₀H₁₆N₄O: C, 57.67; H, 7.75; N, 26.90; O, 7.68.

15 C, 58.10; H, 7.32; N, 26.19; O, 6.98.

Ultra Violeta (agua) 211 mμ (ε 26,250); 264 mμ (ε 13,740);

391 mμ (ε 10,480).

(H₂SO₄ 0.01N) 211 mμ (ε 21,880); inflex 240 mμ (ε = 10,880);

250 mμ (ε 12,070); 286 mμ (ε = 11,960).

20 (KOH 0.01N) 211 mμ (ε 25,600); 264 mμ (ε = 13,780);

319 mμ (ε 10,600).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3370, 3240, 3040, 1640, 1630, 1615, 1525, 1435, 1250, 1175, 1105, 1080 cm⁻¹.

25 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte C, pero usando



337096

en lugar de la piperidina, dimetilamina; dietilamina; dibu-
 tilamina; N-metilbutilamina; N-etilhexilamina; butilamina; octil-
 amina; dialilamina; dicrotilamina; di-(2-hexenil)amina; N-metil-
 alilamina; alilamina; 2-octenilamina; dibenzilamina; difenetilamina;
 5 N-metilbenzilamina; N-etil-(1-naftilmetil)-amina; benzilamina; 3-fenil-
 propilamina; ciclohexilamina; diciclohexilamina; ciclobutilamina; N-
 metil-(4-butil terciario ciclohexil)-amina; acetidina; pirrolidina;
 2-metilpirrolidina; 3-etilpirrolidina; 2,5-dimetilpirrolidina; 2-metil-
 5-etilpiperidina; 3-isopropilpiperidina; 2,4,6-trimetilpiperidina;
 10 hexahidroazepina; 4-butil terciario hexahidroazepina; heptametilanimina;
 octametilanimina; morfolina; 2-etilmorfolina; y N-metilpiperazina, se
 obtienen

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dimetilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dietilaminopirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dibutilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(N-metilbutilamino)
 pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(N-etilhexilamino)
 pirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-butilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-octilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dialilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dicrotilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[di-(2-hexenil)-amino]
- 25 pirimidina;



337096

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(N-metilalilamino) pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-alilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2-octenilamino) pirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dibenzilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-difenetilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(N-metilbenzilamino) pirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[N-etil-(1-naftilmetil) amino]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-benzilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(3-fenilpropilamino) pirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-ciclohexilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-diciclohexilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-ciclobutilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[N-metil-(4-butil terciario diclohexil)amino]pirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-azetidil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(2-metilpirrolidinil)] pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(3-etilpirrolidinil) pirimidina;
- 25



337096

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(2,5-dimetilpirrolidini)]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2-metil-5-etilpiperidino)pirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(3-isopropilpiperidino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4,6-trimetilpiperidino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-hexahidroazepinil)pirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(4-butil terciariohexahidroazepinil)]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-heptameteniminopirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-octameteniminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-morfolinopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2-etilmorfolino)pirimidina;
- 20 y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina,

respectivamente.

25 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte C, pero usando en lugar de la piperidina, cada una de las aminas primarias y



337096

secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de $\text{--- N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como se definió anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,2-

5

dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metilpirimidinas, sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte C, pero usando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-fenoxipirimidina,

10

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-4-fenoxipirimidina;

15

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-metil-6-etil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-octil-6-propil-4-fenoxipirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-butil terciario-6-propil-4-fenoxipirimidina;

20

y semejantes, se obtienen

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-4-piperidinopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-4-piperidinopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-4-piperidinopirimidina;

25

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-4-piperidinopirimidina;



337096

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-piperidinopi-
ramidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-metil-6-etil-4-piperidino
pirimidina;

5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-octil-6-propil-4-piperidino-
pirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5-butil terciario-6-propil-4-
piperidinopirimidina;

y semejantes, respectivamente.

10 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 1, parte C, pero
usando en lugar de la combinación de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-
metil-4-fenoxipirimidina y piperidina, cada una de las anteriormente
mencionadas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkuil inferior-4-fenoxi-
pirimidinas, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6 alquil inferior-4-halofe-

15 noxipirimidinas, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dialquil inferior-
4-fenoxipirimidinas, y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dialquilo
inferior-4-halofenoxipirimidinas, y cada una de las aminas primarias
y secundarias anteriormente mencionadas, se obtienen las correspondien-
tes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6- alquil inferior pirimidinas y 1,2-
20 dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dialquil inferior pirimidinas en donde los
sustituyentes 4-fenoxi o 4-halofenoxi han sido reemplazados por una
mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

Ejemplo 2 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

Parte A (1) 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.



337096

Se agregaron 27.2 g (0.4 mol) de 2-amino-6-metil-4-cloropirimidina a una mezcla mientras de revolvia de 26.4 g. (0.4 mol) de hidróxido de potasio al 85% y 326 g. (2.0 mol) de 2,4-diclorofenol a 50°C. La mezcla de reacción se revolvió a 90 - 100°C durante 2.5 horas, se diluyó con una solución de 120 g. de hidróxido de potasio y 1000 ml. de agua, se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con agua, se extrajo con 3000 ml. de metanol, y se suspendió 1 hora en 1000 ml. de agua para dar 76.0 g. (54.4% del teórico) de 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina; punto de fusión 195°-196°C.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9Cl_2N_3O$:

C, 48.91; H, 3.36; Cl, 26.25; N, 15.55; O, 5.92.

Hallado: C, 49.21; H, 3.34; Cl, 26.81; N, 15.05; O, 5.05.

Ultra Violeta (etanol) 223 mμ ($\epsilon=20,650$); inflex. 276 mμ ($\epsilon = 7380$);

281 mμ ($\epsilon = 7710$).

(H_2SO_4 0.01N) 219 mμ ($\epsilon = 25,980$); 276 mμ ($\epsilon = 7765$)

283 mμ ($\epsilon = 8440$).

(KOH 0.01N) 224 mμ ($\epsilon = 19,830$); inflex 275 mμ ($\epsilon = 6580$);

281 mμ ($\epsilon = 7730$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3476, 3288, 3135, 1650, 1595, 1570, 1500, 1254, 1230, 1170, 1095, 1055, 856, 818, 793 cm^{-1} .

Parte A (2) 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina.

Una mezcla de 225 g. (1.57 mols) de 2-amino-6-metil-4-cloropiri-



1971

-53-

337096

midina, 489 g. (3.0 mols) de 2,4-diclorofenol, 500 ml. de dimetil
formamida y 105 g. (1.57 mols) de hidróxido de potasio al 85% se
calentó a 90° - 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se
vertió sobre una solución de 105 g. de hidróxido de potasio y 2000
5 ml de agua, se revolvió durante una hora y se filtró. El sólido así
obtenido se lavó perfectamente con agua, se extrajo con 4000 ml. de etanol,
se filtró y se secó para dar 265.1 g. (67% del teórico) de 2-amino-6-
metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina; punto de fusión 195° - 196°C.

Parte B (1) 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-dicloro-
10 fenoxi)pirimidina.

Una solución de 27 g. (0.1 mol) de 2-amino-6-metil-4-(2,4-dicloro-
fenoxi)pirimidina y 0.1 mol de ácido peracético en 100 ml. de ácido acé-
tico se calentó a 60°C. durante 20 horas. La mezcla de reacción se fil-
tró y el filtrado se concentró hasta un jarabe, que se agitó con agua
15 y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con agua y se recrystalizó
de 2000 ml. de etanol al 50% para dar 17.2 g. (60% del teórico) de 1,2-
dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina; punto
de fusión, se oscurece ligeramente a 185°C., funde con descomposición a
207° - 208.5°C. La recrystalización de acetonitrilo elevó el punto de
20 fusión de 216° - 218°C.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9Cl_2N_3O_2$: C, 46.34; H, 3.18; Cl, 24.87; N, 14.74.

Hallado: C, 47.59; H, 3.59; Cl, 25.88; N, 14.08.

Ultra Violeta (etanol) 257.5 $m\mu$ ($\epsilon = 7335$); 281 $m\mu$ ($\epsilon = 2920$);

25 315 $m\mu$ ($\epsilon = 6130$).

-54-
337096



1971

(H_2SO_4 alc. 0.01 N) f 274 $m\mu$ ($\epsilon = 5530$); 282 $m\mu$ ($\epsilon = 6520$);
f 292 $m\mu$ ($\epsilon = 5840$).
(KOH 0.01N) 256 $m\mu$ ($\epsilon = 7840$); 281 $m\mu$ ($\epsilon = 3160$);
316 $m\mu$ ($\epsilon = 6820$).

5 Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3330, 3080, 1631, 1600, 1568, 1259, 1230, 1187, 1185, 1060, 855, 815 cm^{-1} .

Parte B (2) 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-dicloro-fenoxi) pirimidina.

10 Una mezcla de 28.0 g. (0.1 mol) de 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, 600 ml. de acetona y 100 ml. de etanol se enfrió hasta $0^\circ C$. y se agregaron 34.4 g. (0.2 mol) de ácido m-cloroperbenzónico después de un intervalo de 15 minutos. Toda la mezcla se revolvió durante 4 horas y se vertió sobre una solución de un equivalente de hidróxido de potasio y 1500 ml. de agua, se refrigeró durante
15 la noche y se filtró. El sólido así obtenido se reflujo en 1500 ml. de acetonitrilo, se dejó enfriar y se filtró para dar 17.9 g. (64% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi) pirimidina; punto de fusión $216^\circ - 218^\circ C$.

20 Parte C 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino pirimidina.

Una solución de 8.5 g. (0.029 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 35 ml. de piperidina se calentó hasta $145^\circ C$ durante una hora y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió lentamente
25



1971

-55-
337096

hasta la temperatura ambiente, y se filtró para dar 4.1 g. de material, que se recristalizó de 400 ml. de acetonitrilo para dar 3.7 g. (61% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino-pirimidina; punto de fusión 260° - 261° C.

5

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{16}N_4O$: C, 57.67; H, 7.75; N, 26.90; O, 7.68.

Hallado: C, 57.93; H, 7.47; N, 26.35; O, 6.98.

Ultravioleta (etanol) 213 $m\mu$ ($\epsilon = 27,650$); 267 $m\mu$ ($\epsilon = 14,460$);
322 $m\mu$ ($\epsilon = 10,880$).

10

(H_2SO_4 alc. 0.01 N) 213.5 $m\mu$ ($\epsilon = 22,570$); inflex.

240 $m\mu$ ($\epsilon = 11,660$); 251 $m\mu$ ($\epsilon = 12,600$);

288 $m\mu$ ($\epsilon = 11,980$).

(KOH 0.01N) f 217 $m\mu$ ($\epsilon = 23,350$); 267 $m\mu$ ($\epsilon = 14,370$);

323 $m\mu$ ($\epsilon = 10,880$).

15

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3370, 3240, 3040, 1640, 1630, 1615, 1525
1435, 1250, 1175, 1105, 1080, cm^{-1} .

Example 3 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-pirrolidinil)
pirimidina.

20

Una mezcla de 8.5 g. (0.03 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 35 ml. de pirrolidina se calentó hasta $85^{\circ}C$. durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con pirrolidina y se recristalizó de 200 ml. de acetonitrilo para dar 2.4 g. (41% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-

25



337096

imino-6-metil-4-(1-pirrolidinil)pirimidina; punto de fusión 271°-273°C.

Análisis:

Calculado para C₉H₁₄N₄O: C, 55.65; H, 7.26; N, 28.84.

Hallado: C, 55.27; H, 7.19; N, 28.07.

5 Ultravioleta (etanol) 213 mμ (ε = 27,900); 264 mμ (ε = 14,550);

321 mμ (ε = 11,150).

(H₂SO₄ 0.01N) 213 mμ (ε = 24,150); 227 mμ (ε = 11,750);

249 mμ (ε = 12,050); 287 mμ (ε = 12,100).

(KOH 0.01N) 264 mμ (ε = 15,100); 321 mμ (ε = 11,550).

10 Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3360, 2720, 2600, 1645, 1610, 1555 cm⁻¹.

Ejemplo 4 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-morfolinopirimidina

Una solución de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 25 ml. de morfolina

15 se calentó en un baño de aceite, bajo presión, a 165°C. durante 3 horas.

La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente hasta 25°C. y se filtró.

El sólido así obtenido se lavó sucesivamente con morfolina y éter y se secó para dar 3.0 g. (44% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-

20 metil-4-morfolinopirimidina; punto de fusión, se ennegrece a 255°C., funde a 261°C., se descompone con formación de espuma a 264° - 267° C.

Análisis:

Calculado para C₉H₁₄N₄O₂: C, 51.41; H, 6.71; N, 25.16; O, 15.22.

Hallado: C, 51.38; H, 6.73; N, 24.69; O, 14.83.

Ultravioleta (etanol) 213 mμ (ε = 25,450); 265 mμ (ε = 11,800);

25 322 mμ (ε = 9800).



1961

1971

-57-
337006

(H_2SO_4 0.01N) 215 $m\mu$ ($\epsilon = 20,450$); 251 $m\mu$ ($\epsilon = 10,300$);
289 $m\mu$ ($\epsilon = 11,000$).

(KOH 0.01N) 265 $m\mu$ ($\epsilon = 11,850$); 322 $m\mu$ ($\epsilon = 9950$).

5 Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada de
aceite mineral) 3360, 1650, 1600, 1545, 1230, 1170, 1115,
1075, 1030 cm^{-1} .

Ejemplo 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(4-metilpiperaz-
zinil)]pirimidina.

10 Una solución de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-
2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 25 ml. de N-metilpi-
perazina se calentó en una bomba de vidrio a una temperatura de 180°C
en baño de aceites (temperatura interna = 140°C.) durante 3 horas. La
15 solución límpida obtenida se concentró hasta sequedad, se agitó dos
veces con 75 ml. de éter, se decantó y el residuo se recristalizó de
75 ml. de acetonitrilo para dar 1.4 g. de material conteniendo la sal
3,4-diclorofenol de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(4-metil-
piperazinil)]pirimidina. Por concentración de la solución etérea se
obtuvo un adicional de 0.9 g. de material conteniendo la sal de 2,4-
diclorofenol que se combinó con el 1.4 g. previamente obtenido. El
20 material combinado se recristalizó dos veces de acetonitrilo para dar
1.4 g. de la sal 2,4-diclorofenol de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-
metil-4-[1-(4-metilpiperazinil)]pirimidina; punto de fusión 151° - 152°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_5O_2$: C, 49.74; H, 5.48; N, 18.13.

25 Hallado: C, 49.37; H, 5.75; N, 18.04.



337096

La sal se revolvió en solución de hidróxido de sodio y se ajustó hasta pH 6 con ácido acético, se dejó en reposo y se decantó. La solución se alcalinizó y se extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se recrystalizó de acetonitrilo para dar 0.3 g. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-[1-(4-metilpiperazinil)]pirimidina; punto de fusión 212° - 213°C.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}N_5O$: C, 53.79; H, 7.68; O, 7.16.

Hallado: C, 53.38; H, 7.95; O, 6.86.

Ultravioleta: (etanol) 212.5 $m\mu$ ($\epsilon = 28,150$); 265 $m\mu$ ($\epsilon = 13,300$);

321 $m\mu$ ($\epsilon = 10,950$).

(H_2SO_4 0.01N) 214 $m\mu$ ($\epsilon = 25,450$); 247 $m\mu$ ($\epsilon = 12,750$);

286 $m\mu$ ($\epsilon = 11,900$); débil: inflex

297 $m\mu$ ($\epsilon = 9150$).

(KOH 0.01N) 214 $m\mu$ ($\epsilon = 29,400$) 265 $m\mu$ ($\epsilon = 14,450$);

322 $m\mu$ ($\epsilon = 11,850$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3660, 3340, 3140, 2790, 2750, 1670, 1635, 1610, 1545, 1495, 1230, 1175, 1140, 1005 cm^{-1} .

Ejemplo 6 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-hexahidroazepinil)pirimidina.

Una solución de 7.0 g. (0.026 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 50 ml. de hexametil-



337096

enimina se calentó en un recipiente cerrado en un baño de aceite a la temperatura de 170°C. Después de 3.5 horas se enfrió la solución y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agitó con una solución de 1.0 g. de hidróxido de sodio y 50 ml. de agua y se extrajo 4 veces con porciones de 250 ml. de cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El residuo se recristalizó de 400 ml. de acetonitrilo para dar 2.2 g. (38% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-hexahidroazepinil)pirimidina; punto de fusión 208° - 210°C.

Análisis:

Calculado para C₁₁H₁₈N₄O: C, 59.43; H, 8.16; N, 25.21.

Hallado: C, 59.13; H, 8.49; N, 25.47.

Ultravioleta (etanol) 212.5 mμ (ε = 27,000); 265 mμ (ε = 13,100);

321 mμ (ε = 10,150).

(H₂SO₄ 0.01N) 213 mμ (ε = 22,100); 249 mμ (ε = 10,550);

289 mμ (ε = 11,150).

(KOH 0.01N) 214 mμ (ε = 26,100); 265 mμ (ε = 13,200);

320 mμ (ε = 10,150).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3350, 1670, 1635, 1610, 1545, 1500, 1200, 1180, 1170 cm⁻¹.

Ejemplo 7 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-dimetil-amino-pirimidina.

Una solución de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-



337096

2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 35 ml. de dimetil-
 amina se revolvio magneticamente en una bomba de vidrio. La mezcla
 de reaccion se calentó en un baño de aceite a 135°C. durante 1 hora,
 luego a 165°C durante 1 hora, se dejó enfriar hasta 25°C., se mantuvo .
 5 en un baño de hielo hasta que se produjo la cristalización y se filtró.
 El sólido se lavó con éter y se secó para dar 1.7 g. (60% del teórico)
 de 1,2-dihidro-1-hidroxi--2-imino-6-metil-4-dimetilaminopirimidina;
 punto de fusión 228° - 229°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_7H_{12}N_4O$: C, 49.98; H, 7.19; N, 33.31.

Hallado: C, 50.28; H, 7.27; N, 32.54.

Ultravioleta (etanol) 212 μ ($\epsilon = 29,250$); 263 μ ($\epsilon = 13,050$);
 321 μ ($\epsilon = 9950$).

(H_2SO_4 0.01N) 212 μ ($\epsilon = 23,850$); inflex 235 μ ($\epsilon = 11,100$);
 25 246 μ ($\epsilon = 11,000$); 286 μ ($\epsilon = 10,600$).

(KOH 0.01 N) 263 μ ($\epsilon = 13,100$); 301 μ ($\epsilon = 10,000$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en
 aceite mineral) 3360, 1670, 1625, 1545, 1515, 1245, 1125
 1170, 1075 cm^{-1} .

20 Ejemplo 8 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-alilaminopirimidina.

Una solución de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-
 2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 25 ml. de alilamina
 se selló en una bomba de vidrio y se calentó en un baño de aceite a 165°
 C. durante 3 horas. La mezcla de reaccion se dejó enfriar hasta 25°C y
 25 se filtró. Después de lavados sucesivos del sólido con alilamina y



-61-
337096

éter se obtuvieron 2.5 g. (83% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-alilaminopirimidina; punto de fusión, se oscurece a 249° - 250°C., funde (con descomposición) a 252° - 255°C.

Análisis:

5

Calculado para $C_8H_{12}N_4O$: C, 53.31; H, 6.71; N, 31.09.

Hallado: C, 53.16; H, 6.63; N, 30.66.

Ultravioleta (etanol) 210 m μ ($\epsilon = 27,600$); 262 m μ ($\epsilon = 10,700$);
314 m μ ($\epsilon = 8100$).

10

(H_2SO_4 0.01N) 212 m μ ($\epsilon = 24,700$); 242 m μ ($\epsilon = 13,800$);

279 m μ ($\epsilon = 10,100$).

(KOH 0.01N) 262 m μ ($\epsilon = 11,950$); 315 m μ ($\epsilon = 900$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3430, 3360, 1640, 1580, 1505, 1220, 1180, 1080, 1055 cm^{-1} .

15

Ejemplo 9 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-bencilaminopirimidina.

Una solución de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 35 ml. de bencilamina se calentó a 180°C. durante 4 horas, se enfrió, se filtro y se recristalizó de acetonitrilo para dar 3.0 g. (77% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-bencilaminopirimidina; punto de fusión 227° - 229°C.

20

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{14}N_4O$: C, 62.59; H, 6.13; N, 24.33.

Hallado: C, 62.38; H, 6.17; N, 24.62.

25

Ultravioleta (etanol) 211 m μ ($\epsilon = 37,000$); ligera inflex 160 m μ ($\epsilon = 12,350$);

-62-
337096



1961

1971

264 mμ (ε = 12,700); 316 mμ (ε = 9300).

(H₂SO₄ 0.01N) 211 mμ (ε = 28,500); 244 mμ (ε = 14,600);
280 mμ (ε = 10,900).

(KOH 0.01N) 211 mμ (ε = 3500); ligera inflex 264 mμ (ε = 12,700);
316 mμ (ε = 9300).

5

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en
aceite mineral) 3400, 3180, 3140, 3020, 1650, 1620, 1560,
1535, 1485, 1245, 1175, 1050, 705 cm⁻¹.

Ejemplo 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-piperidino-
pirimidina.

10

Parte A 2-amino-5,6-dimetil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

Una mezcla de 62.8 g. (0.4 mol) de 2-amino-5,6-dimetil-4-cloropiri-
midina y 195 g. (1.2 mols) de 2,4-diclorofenol se calentó hasta 65°C.
y 26.4 g. (0.4 mol) de hidróxido de potasio se agregaron a la misma.

15

La mezcla de reacción se calentó hasta 95° - 100° C. durante 3 horas,
se agregaron a la misma 100 ml. de dimetilformamida, seguido por en-
friamiento hasta aproximadamente 60°C., después de lo cual se agregó
una solución de 1500 ml. de agua y 56 g. de hidróxido de potasio. La
mezcla se dejó en reposo durante la noche y se filtró. El sólido se
lavó 4 veces con porciones de 800 ml. de agua, se secó al aire, y
se recristalizó de 1000 ml. de etanol al 95% para dar 70.1 g. (61%
del teórico) de 2-amino-5,6-dimetil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
punto de fusión 157° - 158°C.

20

Análisis:

25

Calculado para C₁₂H₁₁Cl₂N₃O: C, 50.72; H, 3.90; Cl, 24.96; N, 14.79.



337096

Hallado: C, 51.23; H, 4.61; Cl, 25.06; N, 14.68.

Ultravioleta (etanol) 222 mμ (ε = 19,550); ligera inflex 276 mμ (ε = 6300); 284 mμ (ε = 7750).

5

(H₂SO₄ 0.01N) inflex 218 mμ (ε = 25,500); inflex 224 mμ (ε = 23,300); inflex 274 mμ (ε = 6350); 282 mμ (ε = 8250); 289 mμ (ε = 8600); ligera inflex 301 mμ (ε = 6350).

(KOH 0.01N) 222 mμ (ε = 19,600); inflex 226 mμ (ε = 19,350); inflex 274 mμ (ε = 6200); 284 mμ (ε = 7850).

10

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3480, 3290, 3140, 1645, 1585, 1570, 1260, 1235, 1100, 855, 815, 770 cm⁻¹.

Parte B 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-(2,4-dicloro-fenoxi)pirimidina.

15

Una mezcla de 56.8 g. (0.2 mol) de 2-amino-5,6-dimetil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 1500 ml. de metanol se enfrió a 0°C. y 41.04 g (0.24 mol) de ácido m-cloroperbenzóico se agregaron durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se revolvió durante 3 horas adicionales, se concentró hasta unos 400 ml. bajo presión reducida y se mezcló con una solución de 1500 ml. de agua y 17 g. de hidróxido de potasio. Esta mezcla se dejó en reposo durante la noche y se filtró. El sólido se recristalizó de 1500 ml. de acetonitrilo para dar 27.5 g. (46% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina; punto de fusión 225° o 226°C.

20

Análisis

25

Calculado para C₁₂H₁₁Cl₂N₃O₂: C, 48.00; H, 3.69; Cl, 23.62; N, 13.99.



337096

Hallado: C, 47.86; H, 3.78; Cl, 23.68; N, 13.64.

Ultravioleta (etanol) inflex 210 mμ (ε = 28,800); 246 mμ (ε = 8500);
274 mμ (ε = 2000); 313 mμ (ε = 8500).

(H₂SO₄ 0.01N) 218 mμ (ε = 25,300); inflex 226 mμ (ε = 21,600);
inflex 274 mμ (ε = 4200); 296 mμ (ε = 7200).

(KOH 0.01N) 218 mμ (ε = 29,250); 253 mμ (ε = 8300);
282 mμ (ε = 1900); 321 mμ (ε = 8350).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada de
aceite mineral) 3410, 3370, 3280, 1650, 1560, 1230, 1210,
1085, 900 cm⁻¹.

Parte C 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-
piperidinopirimidina.

Una mezcla de 10.0 g. (0.033 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-
imino-5,6-dimetil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 50 ml. de piperidina
se selló en una bomba de vidrio y se calentó en baño de aceite a la tem-
peratura de 165°C. (aproximadamente 135°C temperatura interna) durante
4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El sólido se
lavó con éter y se secó para dar 3.6 g. (50% del teórico) de 1,2-dihidro-
1-hidroxi-2-imino-5,6-dimetil-4-piperidinopirimidina; punto de fusión
172° - 173°C.

Análisis:

Calculado para C₁₁H₁₈N₄O: C, 57.87; H, 7.95; N, 24.54

Hallado: C, 58.63; H, 7.60; N, 24.85.

Ultravioleta (etanol) 215 mμ (ε = 22,550); 269 mμ (ε = 9600);
330 mμ (ε = 12,450).



337096

(H₂SO₄ 0.01N) 217 mμ (ε = 20,750); 236 mμ (ε = 9200);

260 mμ (ε = 8050); 302 mμ (ε = 12,900).

(KOH 0.01N) 217 mμ (ε = 21,800); 269 mμ (ε = 9700);

330 mμ (ε = 12,650).

- 5 Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3340, 1650, 1625, 1585, 1565, 1230, 1100, 1075 cm⁻¹.

Ejemplo 11 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil) pirimidina.

- 10 Parte A 2-amino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi) pirimidina.

Una mezcla de 59.7 g. (0.3 mol) de 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina impura, 52.8 g. (0.3 mol) de N-bromosuccinimida, y 600 ml. de tetracloruro de carbono se reflujo durante 1 hora y luego se concentró hasta sequedad. El sólido se lavó con agua y se filtró y después de 3 recristalizaciones con metanol dió 33.0 g. (31% del teórico) de 2-amino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina; punto de fusión 155° - 156.5°C

- 15

Análisis:

20 Calculado para C₁₁H₈BrCl₂N₃O: C, 37.85; H, 2.31; N, 12.04.

Hallado: C, 37.65; H, 2.30; N, 12.49.

Ultravioleta (etanol) inflex 220 mμ (ε = 18,000); inflex 283 mμ (ε=5100); 294 mμ (ε = 5900).

H₂SO₄ 0.01N) inflex 218 mμ (ε = 19,980); 226 mμ(ε=19,340);

25 inflex 238 mμ (ε = 15,940); 296 mμ(ε=6080).



⁶⁶⁻
337096

1971

KOH 0.01N) 226 μ ($\epsilon=19,650$; inflex 242 μ ($\epsilon = 14,290$);
inflex 282 μ ($\epsilon =5410$); 293 μ ($\epsilon = 6510$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en
aceite mineral) 3480, 3280, 3140, 1640, 1585, 1560, 1250, 1
5 1235, 1100, 1000, 855, 820 cm^{-1} .

Seguendo el procedimiento de ejemplo 11, parte A, pero sus-
tituyendo N-bromosuccinimida por N-clorosuccinimida, se obtiene la co-
rrespondiente 2-amino-6-metil-5-cloro-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte A,
10 pero sustituyendo 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina
por otras 2-amino-6-alquilo inferior-4-fenoxipirimidinas y 2-amino-6-
alquilo inferior-4-halofenoxipirimidinas, tales como

2-amino-6-etil-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-propil-4-fenoxipirimidina;

15 2-amino-6-butil-terciario-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-octil-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

2-amino-6-etil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;

2-amino-6-propil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;

20 2-amino-6-butil terciario-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;

2-amino-6-octil-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;

y semejantes, se obtienen los correspondientes 5-bromo compuestos, tales
como

2-amino-6-etil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

25 2-amino-6-propil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;



-67-

1971

337096

2-amino-6-butil terciario-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-octil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

2-amino-6-etil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

5

2-amino-6-propil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-amino-6-butil terciario-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)

pirimidina;

2-amino-6-octil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

10

De la misma manera, haciendo reaccionar las 2-amino-6-alquilo inferior-4-fenoxipirimidinas y 2-amino-6-alquilo inferior-4-halofenoxipirimidinas apropiadas con N-clorosuccinimida, se obtienen 2-amino-6-alquilo inferior-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 2-amino-6-alquilo inferior-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas.

15

Parte B 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

20

Una solución de 22.0 g. (0.062 mol) de 2-amino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, 400 ml. de acetona y 100 ml. de etanol se enfrió a 0°C y se agregaron 24.0 g. (0.14 mol) de ácido m-cloroperbenzóico por un período de 25 minutos. La mezcla de reacción se revolvió a 0° -5°C. durante 4 horas y se filtró en una solución de 1500 ml. de agua conteniendo 0.14 mol de hidróxido de potasio al 85%. La mezcla así obtenida se revolvió y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con 600 ml. de acetonitrilo para dar 19.0 g. (84% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)

25



-68-

1971

337096

pirimidina; punto de fusión 212° - 214° C.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_8BrCl_2N_3O$: C, 36.19; H, 2.21; N, 11.51.

Hallado: C, 36.56; H, 2.54; N, 12.07.

5 Ultravioleta (etanol) inflex 236 μ ($\epsilon = 22,810$); 264 μ ($\epsilon = 9125$);

inflex 281 μ ($\epsilon = 3650$); 333 μ ($\epsilon = 7885$).

(H_2SO_4 0.01N) 226 μ ($\epsilon = 22,920$); 263 μ ($\epsilon = 7485$);

329 μ ($\epsilon = 6130$).

(KOH 0.01N) 226 μ ($\epsilon = 22,375$); 263 μ ($\epsilon = 9670$);

10

334 μ ($\epsilon = 7520$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3330, 3000, 1650, 1625, 1588, 1560, 1495, 1230, 1180, 1095, 1055, 1015, 860, 850, 835, 805 cm^{-1} .

15

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte B, pero usando en lugar de ácido m-cloroperbenzóico, en experimentos separados, ácido peracético, perbenzóico; ácido perftálico; ácido 2,4-diclorobenzóico; ácido p-metilperbenzóico; ácido m-nitroperbenzóico, y ácido p-métoxiperbenzóico, se obtiene el mismo producto, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

20

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte B, pero sustituyendo otras 2-amino-6-alquilo inferior-5-bromo-4-fenoxipirimidinas, y 2-amino-6-alquilo inferior-5-bromo-4-halofenoxipirimidinas tales como

2-amino-6-etil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

2-amino-6-propil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

25

2-amino-6-butil terciario-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

337096



1971

2-amino-6-octil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

2-amino-6-etil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-amino-6-propil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

5 2-amino-6-butil terciario-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-amino-6-octil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

y semejantes, se producen

10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

25 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;



y semejantes, respectivamente.

De la misma manera, haciendo reaccionar las 2-amino-6-alkuil inferior-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 2-amino-6-alkuil inferior-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas apropiadas se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkuil inferior-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkuil inferior-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas.

Parte C, 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

Una mezcla de 3.5 g. (0.01 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 25 ml. de pirrolidina se calentó a 70°C durante 2 horas, se enfrió y se filtró. El sólido se lavó sucesivamente con pirrolidina y éter para dar 1.9 g. (70% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, punto de fusión 166° - 167° C.

Análisis:

Calculado para $C_9H_{13}BrN_4O$: C, 39.57; H, 4.80; N, 20.51; Br, 29.36.

Hallado: C, 39.80; H, 4.47; N, 20.65; Br, 30.03.

Ultravioleta: (etanol) 221 mμ (ε = 25,250); 276 mμ (ε = 9200);

338 mμ (ε = 11,350).

H_2SO_4 (0.01N) 223 mμ (ε = 26,700); 259 mμ (ε = 10,650);

308 mμ (ε = 11,600); ligera inflex. 321 mμ (ε = 5850).

(KOH 0.01N) 221 mμ (ε = 24,250); 276 mμ (ε = 9150);

338 mμ (ε = 11,300).

Infrarrojo: (bandas principales; suspensión finamente dispersada en



337096

aceite mineral) 3410, 2800, 1645, 1575, 1485, 1180, 1135, 1010 cm⁻¹.

5 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero usando en lugar de la pirrolidina, dimetilamina; dietilamina; dibutilamina; N-metilbutilamina; N-etilhexilamina; butilamina; octilamina; dialilamina; dicrotilamina; di-(2-hexenil)amina; N-metilalilamina; alilamina; 2-octenilamina; dibenzilamina; difenetilamina; N-metilbenzilamina; N-etil-(1-naftilmetil)amina; benzilamina; 3-fenilpropilamina; ciclohexilamina; diciclohexilamina; ciclobutilamina; N-metil-(4-butil terciario ciclohexil) amina; acetidina; piperidina; 2-metilpirrolidina; 3-etilpirrolidina; 2,5-dimetilpirrolidina; 2-metil-5-etilpiperidina; 3-isopropilpiperidina; 2,4,6-trimetilpiperidina; hexahidroazepina; 4-butil terciario hexahidroazepina; heptametenimina; octametenimina; morfolina; 2-etilmorfolina; y N-metilpiperazina, se obtienen

- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dimetilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dietilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dibutilaminopirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(N-metilbutilamino)pirimina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(N-etilhexilamino)pirimidina;
- 25 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-butilamino-pirimidina;



-72-
337096

1971

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-octilamino
pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dialilamino-
pirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dicrotilamino-
pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[di-(2-hexenil)
amino]pirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(N-metil-
alilamino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-alilamino-
pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2-octenil-
amino)pirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-dibenzil-
aminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-difenetil-
aminopirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(N-metil-
benzilamino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[N-etil-
(1-naftilmetil)amino]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-bencil-
aminopirimidina;

337096



- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(3-fenil-propilamino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-ciclohexilaminopirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-diciclohexilaminopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-ciclobutilaminopirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[N-metil(4-butil-terciario ciclohexil)amino]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[1-acetidinil]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-piperidino-pirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[1-(2-metilpirrolidinil)]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[1-(3-etilpirrolidinil)]pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[1-(2,5-dimetilpirrolidinil)]pirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2-metil-5-etilpiperidino)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(3-isopropilpiperidino)pirimidina;
- 25 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4,6-trimetilpiperidino)pirimidina;



337096

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-hexa-
hidroazepinil)pirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-[1-(4-
butil terciario hexahidroazepinil)]pirimidina;

5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-heptametil-
eniminopirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-octametil-
eniminopirimidina;

10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-morfolinopi-
rimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2-etil-
morfolino)pirimidina;

y

15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(4-metil-
1-piperazinil)pirimidina;

respectivamente.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero
usando en lugar de la pirrolidina, cada una de las aminas primarias y
secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de

20 $\text{--- N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$ y mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como
se define anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-

1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromopirimidinas, sustituidas en la posición
4 con una mitad amino mono sustituida o disustituida, incluyendo hetero-
cíclica.

25 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero



337096

usando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina,

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-5-bromo-4-fenoxi-pirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-5-bromo-4-fenoxi-pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-5-bromo-4-fenoxi-pirimidina;

y semejante s, ó

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

20 y semejantes, se obtienen

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-etil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-propil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;



337096

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-butil terciario-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-octil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

5

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero usando en lugar de la combinación 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-fenoxipirimidina y pirrolidina, cada una de las 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior-5-bromo-4-fenoxipirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior-5-bromo-4-halofenoxipirimidinas anteriormente mencionadas, y cada una de las aminas primarias y secundarias anteriormente mencionadas, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior-5-bromopirimidinas, en donde el sustituyente 4-fenoxi o 4-halofenoxi ha sido reemplazado por una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

10

15

De la misma manera, haciendo reaccionar las 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas apropiadas con cada una de las aminas primarias y secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de $\text{--- N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como se define anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkilo inferior-5-cloropirimidinas, sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

25



1971

-77-
337096

Ejemplo 12 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina.

5 Se disolvieron 2.0 g. (0.01 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina en 10 ml. de ácido sulfúrico concentrado y se enfriaron a 10° - 15°C. Una solución de 1 ml. (0.015 mol) de ácido nítrico al 70% y 5 ml. de ácido sulfúrico al 95% se agregó durante un período de 45 minutos. La mezcla de reacción se revolvió durante 30 minutos, se vertió sobre 400 ml. de hielo molido y se agregó lentamente un total de 30.0 g. de hidróxido de potasio sólido, seguido de 10 10 de agitación y el agregado lento de 10 g. de hidróxido de potasio. La mezcla así obtenida se filtró, el sólido se suspendió en agua, seguido por lavado con agua hasta que estuvo libre de sales inorgánicas, y cristalizó de dimetil formamida para dar 0.65 g. (26% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina; punto 15 de fusión 196° - 199° C.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{15}N_5O_3$: C, 47.72; H, 5.97; N, 27.65; O, 18.95.

Hallado: C, 46.81; H, 5.73; N, 26.68; O, 18.95.

Ultravioleta (etanol) 215 m μ ($\epsilon = 22,100$); 263 m μ ($\epsilon = 15,550$);

20 324 m μ ($\epsilon = 8950$); 400 m μ ($\epsilon = 2500$).

(H_2SO_4 0.01N) 214 m μ ($\epsilon = 24,500$); 259 m μ ($\epsilon = 15,850$);

inflex 290 m μ ($\epsilon = 16,700$).

(KOH 0.01N) 219 m μ ($\epsilon = 18,100$); 263 m μ ($\epsilon = 14,700$);

325 m μ ($\epsilon = 8250$); 400 m μ ($\epsilon = 4950$).

25 Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en



1971

337096⁻⁷⁸⁻

aceite mineral) 3390, 3300, 2720, 2600, 1655, 1595, 1510, 1335, 1200, 1175, 1115, 1050, 815, 790, 755 cm^{-1} .

Lo anterior se repitió usando 0.043 mol de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina (y aumentando en proporción los otros materiales usados en la reacción). El producto se recristalizó de etanol al 50%, en lugar de dimetil formamida, para dar un rendimiento de 64% de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina; punto de fusión $199^{\circ} - 201^{\circ}\text{C}$.

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 12 pero usando en lugar de la 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina, cada una de las 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkil inferior pirimidinas específicas, sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituida o disustituida, incluyendo heterocíclica, y no sustituida en la posición 5, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alkilo inferior-5-nitropirimidinas, sustituidas en la posición 4 como en el reactivo.

Ejemplo 13 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-amino-4-piperidinopirimidina.

Una mezcla de 2.5 g. (0.01 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina, 0.1 g. de óxido de platino y 200 ml. de etanol, se agitó bajo 50 libras por pulgada cuadrada manométrica inicial de presión de hidrógeno. La absorción teórica de hidrógeno se consiguió dentro de 15 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomáceas y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo así obtenido se cromatógrafió dos veces



337096

sobre 100 g de sílica (malla 0.05 - 0.2) usando 2,000 ml. cada vez de una mezcla 5-40/95-60 metanol/ cloruro de metileno. La 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-amino-4-piperidinopirimidina pesaba 1.4 g., era amorfa y desarrolló un tono rojizo por exposición al aire.

Análisis:

5

Calculado para $C_{10}H_{17}N_5O$: C, 53.79; H, 7.68; O, 7.16.

Hallado: C, 52.91; H, 7.79; O, 7.60.

Ultravioleta (etanol) 215 m μ ($\epsilon = 17,238$); 243 m μ ($\epsilon = 13,825$);

268 m μ ($\epsilon = 8470$); 353 m μ ($\epsilon = 9590$).

10

(H_2SO_4 0.01N) 215 m μ ($\epsilon = 14,940$); 250 m μ ($\epsilon = 12,375$);

333 m μ ($\epsilon = 7580$).

(KOH 0.01 N) 216 m μ ($\epsilon = 14,050$); 243 m μ ($\epsilon = 13,380$);

268 m μ ($\epsilon = 12,835$); 351 m μ ($\epsilon = 9590$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en

15

aceite mineral) 3400, 3100, 1625, 1590 1200, 1125, 1110, 1025 cm^{-1} .

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 13 pero usando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina, cada una de las anteriormente mencionadas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquilo inferior-5-nitropirimidinas sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituida o disustituida incluyendo heterocíclica, es hidrogenada catalíticamente para dar las correspondiente 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquilo inferior-5-aminopirimidinas, sustituidas en la posición 4 como el reactivo.

20

Ejemplo 14 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4,5-bis(1-pirro-
lidinil)pirimidina.

25



1971

-80-
337096

Una mezcla de 2.7 g. (0.01 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina y 25 ml. de pirrolidina se calentó en una bomba de vidrio en baño de aceite a temperatura de 120°C. durante 2.5 horas, seguido por concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo así obtenido se agitó con una solución de 0.4 g. de hidróxido de sodio y 50 ml. de agua y la mezcla se extrajo 4 veces con porciones de 100 ml. de cloroformo. Los extractos de cloroformo se mezclaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 2.4 g. de material impuro que se calentó en 300 ml. de acetonitrilo conteniendo carbón activado y se filtró. El filtrado se concentró hasta 40 ml. y se refrigeró durante la noche para obtener un sólido que se recristalizó de acetonitrilo para dar 0.3 g. (11% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4,5-bis(1-pirrolidinil)pirimidina; punto de fusión 224° - 226°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{21}N_5O$: C, 59.24; H, 8.04; N, 26.60.

Hallado: C, 59.03; H, 8.01; N, 27.10.

Ultravioleta (etanol) 214 m μ ($\epsilon = 26,300$); 269 m μ ($\epsilon = 10,940$);
331 m μ ($\epsilon = 9315$).

(H_2SO_4 0.01N) 214.5 m μ ($\epsilon = 23,250$); 250 m μ ($\epsilon = 9645$);
289 m μ ($\epsilon = 8740$).

(KOH 0.01N) 269 m μ ($\epsilon = 10,760$); 331 m μ ($\epsilon = 9110$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3420, 3280, 2950, 1640, 1575, 1550, 1490,

-81-
337096



1971

1185, 1145, 1085, 1015 cm^{-1} .

5 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 14, pero usando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, cada una de las 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-
alquil inferior-5-bromopirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-
imino-6-
10 6-alquil inferior-5-cloropirimidinas antes mencionadas, sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica, se producen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-(1-pirrolidinil) pirimidinas sustituidas en la posición 4 como en el reactivo.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 14, pero usando en lugar de pirrolidina cada una de las aminas primarias y secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de
15 $\begin{array}{c} \text{---N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{array} \end{array}$ y las mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como se define anteriormente, y sustituyendo la apropiada 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-bromo-4-R-pirimidina o 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-cloro-4-R-pirimidina, en donde R es como se definió anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior pirimidinas, sustituidas en las posi-
20 ciones 4 y 5 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

Ejemplo 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-piperidino-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

25 Una solución de 5.0 g. (0.019 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina y 30 ml. de pipe-



337096

ridina se reflujo durante 20 horas, se enfrio y se filtro. El filtrado se concentro hasta sequedad y el residuo se reflujo en ciclohexano y se filtro. El filtrado se cromatografio sobre 750 g. de sílica (malla 0.5-0.2) y se desarrollo usando 6000 ml. de una solución de 10% acetona - 10% metanol - 2% dietilamina - 78% hexanos comerciales, seguido por 8000 ml. de una solución de 20% metanol - 10% acetona - 2% dietilamina - 68% hexanos comerciales. Los eluidos obtenidos se llevaron hasta sequedad y aquellos que demostraron por cromatografía en capa delgada contener el producto deseado se mezclaron y recristalizaron de acetonitrilo para dar 0.4 g. (10% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-piperidino-4-(1-pirrolidinil) pirimidina monohidratada, punto de fusión 204° - 206°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{25}N_5O_2$: C, 56.92; H, 8.53; N, 23.71.

15 Hallado: C, 56.78; H, 8.73; N, 23.86

Ultravioleta (etanol) 214 mμ (ε = 27,090); 269 mμ (ε = 12,280);
331 mμ (ε = 10,680).

(H₂SO₄ 0.01N) 214 mμ (ε = 24,200); 245 mμ (ε = 10,420);
291 mμ (ε = 9705).

20 (KOH 0.01N) 269 mμ (ε = 12,290); 331 mμ (ε = 10,810).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3620, 3520, 3430, 3000, 1640, 1570, 1540, 1240, 1145, 1115, 1080, 1010 cm⁻¹.

25 Calentando el monohidrato de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-piperidino-4-(1-pirrolidinil)pirimidina a 65°C. y con 0.1 milif-



337096

metro de presión, se produce 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-piperidino-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

5 Los filtrados de la recristalización de monohidrato de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-piperidino-4-(1-pirrolidinil)pirimidina se concentraron hasta sequedad y el residuo se recromatografió sobre 300 g. de sílica para dar 0.4 g. (10% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-(piperidinometil)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

Análisis:

10 Calculado para $C_{14}H_{23}N_5O$: C, 60.61; H, 8.35; N, 25.25.

Hallado: C, 60.32; H, 9.10; N, 25.01.

Ultravioleta (etanol) 214 $m\mu$ ($\epsilon = 29,350$); 264 $m\mu$ ($\epsilon = 14,550$);
324 $m\mu$ ($\epsilon = 9650$).

15 (H_2SO_4 0.01N) 215 $m\mu$ ($\epsilon = 24,350$); 236 $m\mu$ ($\epsilon = 17,200$);
299 $m\mu$ ($\epsilon = 8690$).

(KOH 0.01N) 265 $m\mu$ ($\epsilon = 14,640$); 324 $m\mu$ ($\epsilon = 9710$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3380, 2850, 1650, 1610, 1550, 1535, 1495, 1165 cm^{-1} .

20 Ejemplo 16 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(p-clorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

Una mezcla de 2.3g. (0.016 mol) de p-clorotiofenol purificado, 15 ml. de dimetilformamida y 0.2 g. de hidróxido de sodio se revolvió hasta que se completó la solución y se agregaron a la misma 1.5 g. 25 (0.0053 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-



1971

-84-
337096

5 (1-pirrolidinil)pirimidina. La mezcla de reacción se calentó a 95° C. durante 3 horas y se filtró, seguido por el agregado de 0.6 g. de hidróxido de sodio y 100 ml. de agua. La mezcla así obtenida se filtró. Por enfriamiento del filtrado, precipitó un sólido y se recuperó por filtración. El sólido así obtenido se recrystalizó de acetonitrilo para dar 80 mg. (5% del teórico) de 1,2-dihidro-1-hidroxil-2-imino-6-metil-5-(p-clorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina; punto de fusión 169° - 170°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{15}H_{17}ClN_4OS$: C, 53.48; H, 5.09; N, 16.63.

Hallado: C, 53.41; H, 4.44; N, 17.22.

Ultravioleta (etanol) 225 m μ (ϵ = 30,280); inflex 248 m μ (ϵ = 18,560);

283 m μ (ϵ = 14,300); 334 m μ (ϵ = 9190).

(H_2SO_4 0.01N) 224 m μ (ϵ = 28,200); 248 m μ (ϵ = 24,680);

15 ligera inflex 293 m μ (ϵ = 8730).

(KOH 0.01N) 226 m μ (ϵ = 29,990); 248 m μ (ϵ = 18,740);

283 m μ (ϵ = 14,550); 339 m μ (ϵ = 9460).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3440, 3380, 3290, 3230, 1670, 1640, 1565, 1535, 1165, 1090, 1005, 885, 805 cm^{-1} .

20

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 16 pero sustituyendo el p-clorotiofenol por tiofenol; p-metiltiofenol; o-etiltiofenol; m-bromotiofenol; o-fluorotiofenol; p-nitrotiofenol; y o-aminotiofenol; y semejantes, se obtienen



337096

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-feniltio-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(p-metilfeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 5 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(o-etilfeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(m-bromofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(o-fluorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(p-nitrofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-(o-aminofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 15 y semejantes, respectivamente.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 16 pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-bromopirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-cloropirimidinas sustituidas en la posición 4 con mitades amino monosustituidas y disustituidas, incluyendo heterocíclica, se obtienen las correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-5-(p-clorofeniltio)pirimidinas, sustituidas en la posición 4 como en el reactivo.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 16 pero sustituyendo la combinación de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina y p-clorotiofenol, por cada una de las ante-

25



-86-
337096

1971

5 riamente mencionadas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-
5-bromopirimidinas y 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior-
5-cloropirimidinas sustituidas en la posición 4, con mitades amino
monosustituidas y disustituidas, incluyendo heterocíclicas y cada
5 uno de los otros tiofenoles anteriormente mencionados dentro del al-
cance de la fórmula XIV anterior, se obtienen las correspondientes
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-alquil inferior pirimidinas, susti-
tuidas en la posición 4 como en la pirimidina reactivo y sustituidas
en la posición 5 con una mitad ariltio correspondiente al tiofenol
10 particular usado.

Ejemplo 17 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-pirrolidinil)
pirimidina.

15 Una solución de 5.4 g. (0.2 mol) de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-
6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina y 50 ml. de pirrolidina
anhidra se calentó a 108° - 110°C durante 3.5 horas, se enfrió y se
filtró. El sólido se lavó sucesivamente con pirrolidina y éter para
dar 0.5 g. de material de partida. Los filtrados y lavados mezclados
se concentraron bajo presión reducida. El residuo se agitó dos veces
20 con porciones de 150 ml. de éter y se decantó. El residuo se agitó
con una solución de 1.0 g. de hidróxido de sodio y 100ml. de agua y
se filtró. El filtrado se extrajo 4 veces con porciones de 250 ml. de
cloroformo. Las soluciones clorofórmicas se mezclaron, se secaron sobre
sulfato de sodio y se llevaron hasta sequedad. El residuo (4.4 g.) se
25 cromatografió sobre 350 g. de sílica (malla 0.05 - 0.1) usando una mez-
cla de 30% metanol - 70% cloruro de metileno. Los eluidos obtenidos



337096

se llevaron hasta sequedad y aquellos que por cromatografía en capa delgada mostraron contener 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, (el mismo compuesto descrito en Ejemplo 3), se combinaron; rendimiento, 200 mg.

5 De la misma manera, aquellas fracciones que por cromatografía en capa delgada mostraron contener 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-(1-pirrolidinilmetil)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, se combinaron; punto de fusión 186° - 187° C.; rendimiento, 200 mg.

Análisis:

10 Calculado para $C_{13}H_{21}N_5O$: C, 59.29; H, 8.04; N, 26.60.

Hallado: C, 58.05; H, 7.88; N, 26.96

Ultravioleta (etanol) 213 $m\mu$ ($\epsilon = 28,269$); 264 $m\mu$ ($\epsilon = 13,910$);

325 $m\mu$ ($\epsilon = 9276$).

(H_2SO_4 0.01N) 216 $m\mu$ ($\epsilon = 23,920$); 236 $m\mu$ ($\epsilon = 11,760$);

15 ligera inflex 260 $m\mu$ ($\epsilon = 7720$); 297 $m\mu$ ($\epsilon = 8665$).

(KOH 0.01N) 220 $m\mu$ ($\epsilon = 26,050$); 270 $m\mu$ ($\epsilon = 15,280$);

330 $m\mu$ ($\epsilon = 9990$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada de aceite mineral) 3360, 2900, 1650, 1620, 1560, 1505, 1495, 1180 cm^{-1} .

20 Ejemplo 18 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-piperidinopirimidina.

Parte A 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina.*

25 Una mezcla de 26 g. (0.16 mol) de 2,4-diclorofenol y 2.2 g. (0.055 mol) de 2-metil-6-amino-4-cloropirimidina se calentó a 100° C. durante 4 horas y se agregó a la misma una solución de hidróxido de sodio y



337096

150 ml. de agua. Esta mezcla se revolvió hasta hacerla homogénea y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua y se recristalizó de 75 ml. de etanol al 30% para dar 1.7 g. (11% del teórico) de 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina: punto de fusión 157° - 158°C.

5

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9Cl_2N_3O$: C, 48.91; H, 3.36; Cl, 26.25; N, 15.55.

Hallado: C, 48.61; H, 3.11; Cl, 25.92; N, 15.58.

Ultravioleta (etanol) 229 m μ ($\epsilon = 1700$); inflex 265 m μ ($\epsilon = 3600$);

10

inflex 273 m μ ($\epsilon = 2700$); inflex 281 m μ ($\epsilon = 1500$).

(H_2SO_4 0.01N) inflex 238 m μ ($\epsilon = 13,450$); 266 m μ ($\epsilon = 6950$);

inflex 274 m μ ($\epsilon = 6750$); inflex. 281 m μ

($\epsilon = 5600$).

(KOH 0.01 N) 228.5 m μ ($\epsilon = 17,850$); inflex 265 m μ ($\epsilon = 3750$);

15

inflex 273 m μ ($\epsilon = 2800$); inflex 281 m μ ($\epsilon = 1600$).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3440, 3300, 3100, 1650, 1595, 1570, 1260, 1235, 1180, 1100, 1010, 835, 825 cm^{-1} .

Aumentando la temperatura de reacción de 100°C a 135°C.

20

el rendimiento de 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, con punto de fusión de 157° - 158°C., se aumentó a 46% del teórico.

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte A, pero utilizando en lugar de 2,4-diclorofenol, fenol; p-clorofenol; p-bromofenol; 2,4-dibromofenol; m-fluorofenol; 2,4,6-triclorofenol, y semejantes, se obtienen

25



1501

1971

-89-
337096

- 2-metil-6-amino-4-fenoxipirimidina;
- 2-metil-6-amino-4-(p-clorofenoxi)pirimidina;
- 2-metil-6-amino-4-(p-bromofenoxi)pirimidina;
- 2-metil-6-amino-4-(2,4-dibromofenoxi)pirimidina;
- 5 2-metil-6-amino-4-(m-fluorofenoxi)pirimidina;
- 2-metil-6-amino-4-(2,4,6-triclorofenoxi)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

De la misma manera, sustituyendo, por ejemplo,

- 2-etil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 10 2-propil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 2-butil terciario-6-amino-4-cloropirimidina;
- 2-octil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 2,5-dimetil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 2-etil-5-metil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 15 2-propil-5-octil-6-amino-4-cloropirimidina;
- 2-propil-5-butil terciario-6-amino-4-cloropirimidina;

y semejantes en lugar de 2-metil-6-amino-4-cloropirimidina, y siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte A, se producen

- 2-etil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 20 2-propil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-butil terciario-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-octil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2,5-dimetil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-etil-5-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 25 2-propil-5-octil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;



337096

2-propil-5-butil terciario-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

5 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte A, pero usando en lugar de la combinación de la 2-metil-6-amino-4-cloropirimidina y el 2,4-diclorofenol, cada una de las 2-alkil inferior-6-amino-4-cloropirimidinas y 2,5-di-alkil inferior-6-amino-4-cloropirimidinas descritas anteriormente, y cada uno de los halofenoles específicos mencionados anteriormente, se obtienen las correspondientes
10 2-alkil inferior-6-amino-4-fenoxipirimidinas, 2 alkil inferior-6-amino-4-halofenoxipirimidinas, 2,5-di-alkil inferior-6-amino-4-fenoxipirimidinas y 2,5-di-alkil inferior-6-amino-4-halofenoxipirimidinas.

15 Parte B 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

Una solución de 4.5 g. (0.0175 mol) de 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, 100 ml. de acetona y 30 ml. de etanol, se enfrió a 0°C. y 6.0 g. (0.035 mol) de ácido cloroperbenzóico se agregaron a la misma. Esta mezcla se revolvió durante 3.5 horas y se filtró.
20 El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta unos 30 ml. y se agregó una solución de 1.3g. de hidróxido de potasio al 85% y 300 ml. de agua. La mezcla así obtenida se filtró, el sólido se lavó con agua y se recrystalizó de 200 ml. de acetonitrilo para dar 3.5 g. (70% del teórico) de 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)
25 pirimidina; punto de fusión 214° - 216° C.



337096

Ultravioleta (etanol) 229 mμ (ε = 40,550); ligera inflex 258 mμ (ε = 6950);

283 mμ (ε = 2700); 296 mμ (ε = 2150).

(H₂SO₄ 0.01N) 214 mμ (ε = 35,250); 221 mμ (ε = 35,150);

inflex 228 mμ (ε = 34,000); inflex 259 mμ (ε = 5950);

5

inflex 265 mμ (ε = 5550); inflex 274 mμ (ε = 4850);

inflex 281 mμ (ε = 3700).

(KOH 0.01N) 229 mμ (ε = 44,600); inflex 260 mμ (ε = 7400);

inflex 283 mμ (ε = 2900); 296 mμ (ε = 2300).

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en

10

aceite mineral) 3320, 3250, 3200, 1675, 1565, 1475, 1250,

1205, 870, 815 cm⁻¹.

Si siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte B, pero usando en lugar de ácido m-cloroperbenzónico, en experimentos separados, ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido perftálico, ácido 2,4-dicloroperbenzónico, ácido p-metilperbenzónico, ácido m-nitroperbenzónico, y ácido p-metoxiperbenzónico, se obtiene el mismo producto, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

15

De la misma manera, sustituyendo, por ejemplo, por

2-etil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

20

2-propil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-butil terciario-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-octil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2,5-dimetil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-etil-5-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

25

2-propil-5-octil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;



337096

2-propil-5-butil terciario-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina; y semejantes, la 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, y siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte B, se producen

- 5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-dimetil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-5-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-octil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-butil terciario-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina,

20 y semejantes, respectivamente.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte B, pero utilizando en lugar de 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina cada uno de los otros 2-alkil inferior-6-amino-4-fenoxi-pirimidinas 2-alkil inferior-6-amino-4-halofenoxipirimidinas, 2,5-di-alkil inferior-6-amino-4-fenoxipirimidinas, y 2,5-dialkyl inferior-6-amino-4-halo-

25



337096

fenoxipirimidinas, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil inferior-6-imino-4-fenoxipirimidinas, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil inferior-6-imino-4-halofenoxipirimidinas, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-di-alquil inferior-6-imino-4-fenoxipirimidinas, y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-di alquil inferior-6-imino-4-halofenoxipirimidinas.

Parte C 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-piperidino-pirimidina.

Una mezcla de 5.0 g. (0.017 mol) de 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y 35 ml. de piperidina se calentó en una bomba de vidrio en baño de aceite a temperatura de 185°C. durante 4 horas, se enfrió y se concentró hasta sequedad. El sólido se recrystalizó 3 veces de acetonitrilo conteniendo aproximadamente 2% de piperidina para dar 0.8 g. (23% del teórico) de 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-piperidinopirimidina; punto de fusión 200° - 200.5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{16}N_4O$: C, 57.67; H, 7.75; N, 26.90.

Hallado: C, 57.49; H, 8.03; N, 27.15.

Ultravioleta (etanol) 233 m μ (ϵ = 24,335); inflex 240 m μ (ϵ = 23,500); 275 m μ (ϵ = 17,790).
(H_2SO_4 0.01N) 216 m μ (ϵ = 17,170); 238 m μ (ϵ = 26,000); 279 m μ (ϵ = 19,550).
(KOH 0.01N) 234 m μ (ϵ = 24,750); inflex 242 m μ (ϵ = 23,255); 276 m μ (ϵ = 17,890).



1971

337096

Infrarrojo (bandas principales; suspensión finamente dispersada en aceite mineral) 3230, 3100, 1655, 1610, 1550, 1500, 1230, 1215, 1200, 1190, 1025, 1015, 870, 770 cm^{-1} .

- 5 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte C, pero utilizando en lugar de la piperidina, dimetilamina; dietilamina; dibutilamina; N-metilbutilamina; N-etilhexilamina; butilamina; octilamina; dialilamina; dicrotilamina; di-(2-hexenil)amina; N-metilalilamina; alilamina; 2-octenilamina; dibenzilamina; difenetilamina; N-metilbenzilamina; N-etil-1-naftilmetil)amina; benzilamina; 3-fenilpropilamina;
- 10 ciclohexilamina; diciclohexilamina; ciclobutilamina; N-metil-(4-butil terciario ciclohexil)amina; azetidina; pirrolidina; 2-metilpirrolidina; 3-etilpirrolidina; 2,5-dimetilpirrolidina; 2-metil-5-etilpiperidina; 3-isopropilpiperidina; 2,4,6-trimetilpiperidina; hexahidroazepina; 4-butil terciariohexahidroazepina; heptametenimina; octametenimina;
- 15 morfolina; 2-etilmorfolina; y N-metilpiperazina, se obtienen
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dimetilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dietilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dibutilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(N-metilbutilamino;
- 20 pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(N-etilhexilamino)
- pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-butilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-octilaminopirimidina;
- 25 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dialilaminopirimidina;



337096

- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dicrotilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[di-(2-hexenil)-amino]
pirimidina;
- 5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(N-metilalilamino)
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-alilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2-octenilamino)-
piramidina;
- 10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-dibenzilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-difenetilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(n-metilbenzilamino)
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[N-etil-(1-naftilmetil)
amino]pirimidina;
- 15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-bencilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(3-fenilpropilamino)
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-ciclohexilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-5-imino-4-diciclohexilaminopirimidina;
- 20 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-ciclobutil-aminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[N-metil-(4-butil terciario
ciclohexil)amino]pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(1-azetidil)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;
- 25 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[1-(2-metilpirrolidinil)-
pirimidina;

-96-
337096



1971

- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[1-(3-etil-pirrolidinil)]
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[1-(2,5-dimetilpirroli-
dinil)]pirimidina;
- 5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2-metil-5-etilpiperi-
dino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(3-isopropilpiperidino)
pirimidina;
- 10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2,4,6-trimetilpiperi-
dino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(1-hexahidroazepinil)
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-[1-(4-butyl terciario
hexahidroazepinil)]pirimidina;
- 15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-heptam etilenimino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-octametenimino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-morfolinopirimidina;
- 20 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2-etilmorfolino)
pirimidina;
- y
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(4-metil-1-piperazinil)
pirimidina, respectivamente.
- 25 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte C, pero



utilizando en lugar de la piperidina, cada una de las aminas primarias y secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de $\text{--- N} \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ y las mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como se definió anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-iminopirimidinas, sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

5

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte C, pero utilizando en lugar de 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina,

10

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

15

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

20

1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-dimetil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-5-metil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-octil-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

25

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-butil terciario-6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;



337096

y semejantes, se obtienen

- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-4-piperidino-
5 pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-dimetil-6-imino-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-5-metil-6-imino-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-octil-6-imino-4-piperidinopirimi-
10 dina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-5-butil terciario-6-imino-4-piperi-
 dinopirimidina;

y semejantes, respectivamente.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 18, parte C, pero
15 utilizando en lugar de la combinación de 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-
6-imino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y piperidina, cada una de las
antes mencionadas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil inferior-6-imino-4-fenoxi-
pirimidinas, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil inferior-6-imino-4-halofenoxi-
pirimidinas, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5-di-alkuil inferior-6-imino-4-
20 fenoxipirimidinas, y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2,5- dialquil inferior-6-imino-
4-halofenoxipirimidinas, y cada una de las antes mencionadas aminas pri-
marias y secundarias, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-
hidroxi-2-alkuil inferior-6-iminopirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-
2,5-dialquil inferior-6-iminopirimidinas en las cuales el sustituyente
25 4-fenoxi ó 4-halofenoxi ha sido reemplazado con una mitad amino monosusti-



tuida o disustituida, incluyendo heterocflica.

Ejemplo 19 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirro-
lidinil)pirimidina.

Parte A 2-metil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

5

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte A, pero sustituyendo 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina por 2-metil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina se produce 2-metil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

10

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte A, pero haciendo la misma sustitución, y además, sustituyendo N-bromosuccinimida por N-clorosuccinimida, se obtiene la correspondiente 2-metil-6-amino-5-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

15

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte A, pero sustituyendo la 2-amino-6-metil-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina por otras 2-alkuil inferior-6-amino-4-fenoxipirimidinas y 2-alkuil inferior-6-amino-4-halofenoxipirimidinas, tales como

2-etil-6-amino-4-fenoxipirimidina;

2-propil-6-amino-4-fenoxipirimidina;

2-butil terciario-6-amino-4-fenoxipirimidina;

20

2-octil-6-amino-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

2-etil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-propil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

2-butil terciario-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

25

2-octil-6-amino-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;



337096

y semejantes, se obtienen los correspondientes compuestos 5-bromo, tales como,

- 2-etil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 2-propil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 5 2-butil terciario-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 2-octil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

y semejantes, y

- 2-etil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-propil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 10 2-butil terciario-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;
- 2-octil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, y semejantes, respectivamente.

De la misma manera, haciendo reaccionar las apropiadas 2-alquil inferior-6-amino-4-fenoxipirimidinas y 2-alquil inferior-6-amino-4-halo-
15 fenoxipirimidinas con N-clorosuccinimida se obtienen 2-alquil inferior-6-amino-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 2-alquil inferior-6-amino-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas.

Parte B 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

20 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte B, pero sustituyendo 2-amino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina por 2-metil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina.

25 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte B, haciendo la misma sustitución, y además, sustituyendo en lugar del ácido m-cloroper-



337096

5 benzóico, en experimentos separados, por ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido perftálico, ácido 2,4-dicloroperbenzónico; ácido p-metilperbenzónico; ácido m-nitroperbenzónico; y ácido p-metoxiperbenzónico, se obtiene el mismo producto, 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte B, pero substituyendo otras 2-alkil inferior-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidinas y 2-alkil inferior-6-amino-5-bromo-4-halofenoxipirimidinas, tales como

10

- 2-etil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina,
- 2-propil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina,
- 2-butil terciario-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina,
- 2-octil-6-amino-5-bromo-4-fenoxipirimidina,

y semejantes, y

15

- 2-etil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;
- 2-propil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;
- 2-butil terciario-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;
- 2-octil-6-amino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxy)pirimidina;

20

y semejantes, se producen

- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

25

- 1,5-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;



337096

y semejantes, y

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi) pirimidina;

5

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina;

10

y semejantes, respectivamente:

De la misma manera, haciendo reaccionar las apropiadas 2-alquil inferior-6-amino-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 2-alquil inferior-6-amino-5-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidinas, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil inferior-6-imino-5-cloro-4-fenoxipirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil inferior-6-imino-5-cloro-4-halofenoxipirimidinas.

15

Parte C 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

20

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina por 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

25

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, utilizando el compuesto 1,6-dihidro y utilizando en lugar de la pirrolidina, dimetil-



337096

- amina; dietilamina; dibutilamina; N-metilbutilamina; N-etilhexilamina;
butilamina; octilamina; dialilamina; dicrotilamina; di-(2-hexenil)amina;
N-metilalilamina; alilamina; 2-octenilamina; dibenzilamina; difenetil-
amina; N-metilbencilamina; N-etil-(1-naftilmetil)amina; bencilamina;
5 3-fenilpropilamina; ciclohexilamina; diciticlohexilamina; ciclobutilamina;
N-metil-(4-butil terciario ciclohexil)amina; acetidina; piperidina; 2-
metilpirrolidina; 3-etilpirrolidina; 2,5-dimetilpirrolidina; 2-metil-5-
etilpiperidina; 3-isopropilpiperidina; 2,4,6-trimetilpiperidina; hexahidro-
azepina; 4-butil terciario hexahidroazepina; heptametenimina; octametil-
10 enimina; morfolina; 2-etilmorfolina; y N-metilpiperazina, se obtienen
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dimetil-
aminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dietil-
aminopirimidina;
- 15
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dibutil-
aminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(N-metilbutil-
amino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(N-etilhexil-
20 amino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-butilamino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-octilamino-
pirimidina;
- 25
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dialilamino-
pirimidina;



-104-

1971

337096

- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dicrotilamino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[di-(2-hexenil)
amino]pirimidina;
- 5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(N-metilalilamino
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-alilaminopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2-octenilamino)
pirimidina;
- 10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-dibencilaminopiri-
midina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-difenetilamino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(N-metilbencil-
amino)pirimidina;
- 15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[N-etil-(1-naftil-
metil)amino]pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-bencil-aminopirimi-
dina;
- 20 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(3-fenilpropil-
amino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-ciclohexilamino-
pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-diciclohexilamino-
pirimidina;
- 25



337096

- 1-6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-ciclobutil-aminopirimidina;
- 5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4[N-metil-(4-butil terciario ciclohexil)amino]pirimidina; 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-azetidil)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-piperidinopirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[1-(2-metilpirrolidinil)]pirimidina;
- 10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[1-(3-etilpirrolidinil)]pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[1-(2,5-dimetilpirrolidinil)]pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2-metil-5-etilpiperidino)pirimidina;
- 15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(3-isopropilpiperidino)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2,4,6-trimetilpiperidino)pirimidina;
- 20 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-hexahidroazepinil)pirimidina;
- 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-[1-(4-butil terciario hexahidroazepinil)]pirimidina;
- 25 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-heptametenimino-pirimidina;



1-6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-octametenimino-
pirimidina;

1-6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-morfolinopirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(2-etilmorfolino)
pirimidina;

5

y

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(4-metil-1-pipera-
zinil)pirimidina,

respectivamente.

10

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, usando el compuesto 1,6-dihidro y usando en lugar de la pirrolidina cada una de las aminas primarias y secundarias correspondientes a cada uno de los ejemplos específicos de $\text{---N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y mitades heterocíclicas dentro

15

del alcance de R como se define anteriormente, se obtiene la correspondiente 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromopirimidina, sustituida en la posición 4 con una amino mitad monosustituida o disustituida, incluyendo heterocíclica.

20

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero utilizando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina,

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-5-bromo-4-fenoxi-
pirimidina;

25

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidina;



337096

y semejantes, y

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dicloro-
fenoxi)pirimidina;

5

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dicloro-
fenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-5-bromo-4-(2,4-
diclorofenoxi)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dicloro-
fenoxi)pirimidina;

10

y semejantes, se obtienen

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-etil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)
pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-propil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)
pirimidina;

15

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-butil terciario-6-imino-5-bromo-4-(1-pirro-
lidinil)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-octil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)
pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

20

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 11, parte C, pero
utilizando en lugar de la combinación de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-
6-metil-5-bromo-4-(2,4-diclorofenoxi)pirimidina y la pirrolidina, cada
uno de las antes mencionadas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alquil inferior-

25

6-imino-5-bromo-4-halofenoxipirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
alquil inferior-6-imino-5-bromo-4-fenoxipirimidinas, y cada una de las



337096

aminas primarias y secundarias antes mencionadas, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil inferior-6-imino-5-bromopirimidinas en donde el sustituyente 4-fenoxi y 4-halofenoxi ha sido reemplazado con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

5

Ejemplo 20 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-nitro-4-piperidino-pirimidina.

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 12, pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina por 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4-piperidinopirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-nitro-4-piperidinopirimidina.

10

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 12, pero usando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina, cada una de las específicas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil inferior-6-iminopirimidinas sustituídas en la posición 4 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica, y no sustituída en la posición 5, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkuil inferior-6-imino-5-nitropirimidinas sustituídas en la posición 4 como en los reactivos.

15

Ejemplo 21 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-amino-4-piperidino-pirimidina.

20

Siguiendo el procedimiento de ejemplo 13, pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina por 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-nitro-4-piperidino pirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-amino-4-piperidino-

25



337096

pirimidina.

5 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 13, pero utilizando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-nitro-4-piperidinopirimidina, cada una de las antes mencionadas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
5 alquil inferior-6-imino-5-nitropirimidinas sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituida o disustituida, incluyendo heterocíclica, se hidrogena catalíticamente para dar la correspondiente 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
alquil inferior-6-imino-5-amino-
pirimidina sustituida en la posición 4 como en el reactivo.

10 Ejemplo 22 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4,5-bis(1-pirrolidinil)pirimidina.

25 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 14, pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4(1-pirrolidinil)pirimidina por 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-4,5-bis(1-pirrolidinil)pirimidina.

20 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 14, pero utilizando en lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina cada una de las antes descritas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
alquil inferior-6-imino-5-bromopirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
alquil inferior-6-imino-5-cloropirimidinas sustituidas en la posición 4 con una mitad amino monosustituida o disustituida, incluyendo heterocíclica, se produce la correspondiente 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-
alquil inferior-6-imino-5-(1-pirrolidinil)pirimidina sustituida en la posición 4 como
25 en el reactivo.



También siguiendo el procedimiento de ejemplo 14, pero utilizando en lugar de la pirrolidina, cada una de las aminas primarias y secundarias correspondientes a cada una de los ejemplos específicos de $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y mitades heterocíclicas dentro del alcance de R como se define anteriormente, y sustituyendo las apropiadas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-bromo-4-R-pirimidinas o 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-cloro-4-R-pirimidinas, en donde R se define como anteriormente, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi 2-alkil inferior-6-aminopirimidinas, sustituidas en las posiciones 4 y 5 con una mitad amino monosustituída o disustituída, incluyendo heterocíclica.

Ejemplo 23 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(p-clorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

15 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 16, pero sustituyendo 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-amino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina por 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina, se produce 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(p-clorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina.

20 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 16, pero sustituyendo el p-cloro tiofenol por tiofenol; p-metiltiofenol, o-etiltiofenol; m-bromotiofenol; o fluorotiofenol; p-nitrotiofenol; y o-aminotiofenol; y semejantes, y sustituyendo el 1,2-dihidro compuesto por el anteriormente mencionado 1,6-dihidro compuesto, se obtiene

25 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-feniltio-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;



1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(p-metilfeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(o-etilfeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

5 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(m-bromofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(o-fluorofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

10 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(p-nitrofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

1,6-dihidro-1-hidroxi-2-metil-6-imino-5-(o-aminofeniltio)-4-(1-pirrolidinil)pirimidina;

y semejantes, respectivamente.

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 16, pero substituyendo con
15 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-bromopirimidinas y
1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-cloropirimidinas substituidas en la posición 4 con amino mitades monosustituidas y disustituidas, incluyendo heterociclica, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-(p-clorofeniltio)pirimidinas, substituidas en la posición 4 como en el reactivo.
20

También siguiendo el procedimiento de ejemplo 16, pero substituyendo la combinación de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-5-bromo-4-(1-pirrolidinil)pirimidina y p-clorotiofenol, por cada una de las antes mencionadas 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-bromopirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-6-imino-5-cloropirimidinas
25



337096

sustituídas en la posición 4 con amino mitades monosustituídas y disustituídas, incluyendo heterocíclica, y cada uno de los antes mencionados tiofenoles dentro del alcance de fórmula XIV, anterior, se obtienen las correspondientes 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-alkil inferior-
5 6-iminopirimidinas, sustituídas en la posición 4 como en el reactivo .
pirimidina y sustituídas en la posición 5 con una mitad ariltio correspondiente al tiofenol particular usado.

Ejemplo 24 monoclóhidrato de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

10 A una solución de etanol absoluto de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina se le agregó etanol absoluto conteniendo un equivalente de cloruro de hidrógeno seguido por el agregado de unos 4 volúmenes de éter dietílico para dar el correspondiente monoclóhidrato de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

15 El uso similar y separado de ácido benzóico, ácido láctico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido succínico da las correspondientes sales por adición de ácido.

20 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 24, cada una de las antes mencionadas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-iminopirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-2-iminopirimidinas se transforman en las correspondientes sales por adición de ácido de ácido clorhídrico, ácido benzóico, ácido láctico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido succínico.

Ejemplo 25 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-acetilimino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

25 Una mezcla de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino-



-113-
337096

1971

5 pirimidina (4.1 g.), anhídrido acético (4.0 ml.), y éter dietílico (200 ml.) se revolvió a 25°C. durante 60 horas. El sólido que se forma se filtró y se lavó con éter para dar un sólido que se recristaliza de dimetilformamida para dar 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-acetilimino-6-metil-4-piperidinopirimidina.

10 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 25 pero usando cloruro de acetilo en lugar de anhídrido acético, se obtiene el mismo producto. También siguiendo el procedimiento de ejemplo 25 pero usando en lugar de anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido crotonico; anhídrido ciclohexanocarboxílico; cloruro isobutirilo; cloruro decanoilo; cloruro fenilacetilo; anhídrido 3-metoxibutírico; cloruro p-butil terciario ciclohexanocarbonilo; y cloruro p-nitrofenilacetilo, se obtienen

- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-propionilimino-5-metil-4-piperidino-pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-crotonoilimino-6-metil-4-piperidino-pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-ciclohexanocarbonilimino-6-metil-4-piperidinopirimidina;
- 20 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-isobutirilimino-6-metil-4-piperidino-pirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-decanoilimino-6-metil-4-piperidinopirimidina;
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-fenilacetilimino-6-metil-4-piperidinopirimidina.
- 25 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(3-metoxibutirilimino)-6-metil-4-piperidinopirimidina;



-114 337096

1971

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(p-butil terciario ciclohexanocarbonil-
imino)-6 metil-4-piperidinopirimidina; y
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(p-nitrofenilacetilimino)-6-metil-4-
piperidinopirimidina, respectivamente.

5 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 25, pero usando en
lugar de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina,
cada una de las antes mencionadas 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-iminopirimi-
dinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-6-imino-pirimidinas, sustituidas en la
posición 4 con una amino mitad monosustituida o disustituida, inclu-
10 yendo heterociclica, y no sustituida en la posición 5 o sustituida en
la posición 5 con R_2 como se define anteriormente, se obtienen las co-
rrespondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-acetiliminopirimidinas y 1,6-di-
hidro-1-hidroxi-6-acetiliminopirimidinas sustituidas en la posición 4
y en la posición 5 como en el reactivo.

15 También siguiendo el procedimiento de ejemplo 25, pero usando en
lugar de la combinación 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperi-
dinopirimidina y anhídrido acético, cada una de las antes mencionadas
1,2-dihidro-1-hidroxi-2-iminopirimidinas y 1,6-dihidro-1-hidroxi-6-
iminopirimidinas, sustituidas en forma variada en la posición 4 como
20 se describe anteriormente, y no sustituidas o sustituidas en forma va-
riada en la posición 5 como se describe anteriormente, y por cada uno
de los anteriormente mencionados anhídridos de ácido carboxílico o cada
uno de los antes mencionados cloruros de ácido carboxílico, se obtienen las
correspondientes 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-carboxiaciliminopirimidinas y 1,6-
25 dihidro-1-hidroxi-6-carboxiaciliminopirimidinas sustituidas en la posición



337096

4 y en la posición 5 como en el reactivo.

Los ejemplos siguientes se refieren al uso de los nuevos compuestos de esta invención como agentes antihipertensores. Cada ejemplo se refiere al uso de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina. Los otros nuevos compuestos de fórmula IA, IIA y VIA (y IB, IIB y VIB) de esta invención, incluyendo las bases libres y las sales por adición de ácido de las mismas, pueden usarse de manera similar, y estos ejemplos no deben interpretarse como limitación de la misma.

10 Ejemplo. 26 Tabletas

Se preparan 20,000 tabletas ranuradas para uso oral, conteniendo cada una 200 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre a partir de los siguientes ingredientes:

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina, micronizada	4000 Gm.
15 Almidón, F.E.U.	350 Gm.
Talco, F.E.U.	250 Gm.
Estearato de Calcio	35 Gm.

La 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre micronizada se granula con un 4 por ciento p/v de solución acuosa de metilcelulosa F.E.U. (1500 cps). Se agrega a los gránulos secos una mezcla del resto de los ingredientes y la mezcla final se comprime a tabletas de peso apropiado. Se obtiene una respuesta clínica satisfactoria en seres adultos que presentan hipertensión, con una tableta que puede repetirse en 4 horas si fuese necesario. Para padecimientos moderados, se utiliza media tableta.



337096

Ejemplo 27 Cápsulas.

Se preparan 20,000 cápsulas de gelatina dura de dos piezas, para uso oral, conteniendo cada una 10 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre a partir de los siguientes

5 ingredientes:

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina	2000 Gm.
Lactosa, F.E.U.	1000 Gm.
Almidón, F.E.U.	300 Gm.
Talco, F.E.U.	65 Gm.
10 Estearato de Calcio	25 Gm.

15 La 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre micronizada, se mezcla con la mezcla almidón-lactosa seguido por el talco y el estearato de calcio. La mezcla final entonces se coloca en cápsulas de manera usual. Se utiliza una cápsula cada 3 horas para control de la hipertensión.

También se preparan cápsulas conteniendo 10, 25, 50 y 350 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre, sustituyendo los 2000 gm. de la fórmula anterior por 200, 500, 1000 y 7000 gm.

20 Ejemplo 28 Cápsulas Elásticas Blandas.

Se preparan cápsulas elásticas blandas de una pieza para uso oral, conteniendo cada una 5 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre, de la manera usual, primero dispersando el material activo en polvo en suficiente aceite de maiz para dar el



337096

material capsulable.

Ejemplo 29 Preparación Acuosa

Se prepara una preparación acuosa para uso oral conteniendo en cada 5 ml., 50 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina clorhidrato a partir de los siguientes ingredientes:

5	1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina clorhidrato	100 Gm.
	Metilparabeno, F.E.U.	7.5 Gm.
	Propilparabeno, F.E.U.	2.5 Gm.
	Sacarina Sódica	12.5 Gm.
10	Ciclamato de Sodio	2.5 Gm.
	Glicerina	3000 ML.
	Polvo de Goma Tragacanto	10 Gm.
	Esencia Aromatizante de Naranja	10 Gm.
	Color Anaranjado F.D.C.	7.5 Gm.
15	Agua Deionizada, c.s.p.	10,000 ML.

Ejemplo 30 Suspensión Parenteral.

Se prepara una suspensión acuosa adecuada para inyección intramuscular y conteniendo en cada mililitro 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre a partir de los siguientes ingredientes:

20	Poliétileno Glicol 4000, F.E.U.	3 Gm.
	Cloruro de Sodio	0.9 Gm.
	Polisorbato 80, F.E.U.	0.4 Gm.
	Metabisulfito de Sodio	0.1 Gm.



337096

- Metilparabeno, F.E.U. 0.18 Gm.
- Propilparabeno, F.E.U. 0.02 Gm.
- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre (micronizada) 2.5 Gm.
- 5 Agua para inyección, c.s.p. 100 Ml.

Ejemplo 31 Solución Acuosa

Se prepara una solución acuosa para uso oral conteniendo en cada ml., 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidino-pirimidina base libre, a partir de los siguientes ingredientes:

- 10 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre 5 Gm.
- Agua Deonizada, c.s.p. 1000 Ml.

Ejemplo 32 Solución Parenteral

Se prepara una solución acuosa estéril para inyección intravenosa o intramuscular y conteniendo 20 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina maleato, en cada 2 ml. a partir de los siguientes ingredientes:

- 15 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina maleato 10 Gm.
- Clorobutanol 3 Gm.
- Agua para inyección, c.s.p. 1000 Ml.

20 Ejemplo 33 Cápsulas.

Se preparan mil cápsulas de gelatina dura para uso oral conteniendo cada una 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre y 25 mg. de hidroclorotiazida a partir de los siguientes ingredientes:



5

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre micronizada	25 Gm.
Hidroclorotiazida	25 Gm.
Almidón	125 Gm.
Talco	25 Gm.
Estearato de Magnesio	15 Gm.

Es ventajoso el uso de una cápsula 2 a 4 veces al día para el alivio de la hipertensión moderada a severa en seres humanos adultos.

Ejemplo 34 Cápsulas.

10

Se preparan mil cápsulas duras de gelatina para uso oral, conteniendo cada una 50 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre, 25 mg. de hidroclorotiazida, 0.1 mg. de reserpina, y 400 mg. de cloruro de potasio, a partir de los siguientes ingredientes:

15

1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre micronizada	50 Gm.
Hidroclorotiazida	25 Gm.
Reserpina	0.1 Gm.
Cloruro de Potasio	400 Gm.
Talco	75 Gm.
Estearato de Magnesio	20 Gm.

20

Es ventajoso el uso de una o dos cápsulas diarias para reducir la hipertensión.

Ejemplo 35 Tabletas

Se preparan diez mil tabletas para uso oral, conteniendo cada una



337096

50 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimi-
dina base libre y 25 mg. de cloruro de clorisondamina, a partir de
los siguientes ingredientes:

	1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil- 4-piperidinopirimidina base libre	500 Gm.
5	Cloruro de clorisondamina	250 Gm.
	Lactosa	1200 Gm.
	Almidón de Maiz	500 Gm.
	Talco	500 Gm.
	Estearato de Calcio	25 Gm.

10 Los ingredientes en polvo se mezclan perfectamente y se precomprimen. Los tabletones se deshacen en gránulos que luego son comprimidos en tabletas. Para el alivio de la hipertensión en seres humanos adultos, se administra una tableta de 1 a 4 veces al día después de las comidas.

15 Ejemplo 36 Tabletas

Se preparan diez mil tabletas ranuradas para uso oral, conteniendo cada una 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre y 0.1 mg. de reserpina, a partir de los siguientes ingredientes y usando el procedimiento de Ejemplo 26.

20	1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4- piperidinopirimidina base libre	250 Gm.
	Reserpina	1 Gm.
	Lactosa	1500 Gm.
	Almidón de Maiz	500 Gm.
25	Talco	500 Gm.



337096

Estearato de Calcio

25 Gm.

Esta combinación de materiales activos es efectiva en humanos adultos para reducir la hipertensión. La dosis es de media tableta a dos tabletas 3 veces al día según la gravedad del padecimiento.

5 Ejemplo 37 Cápsulas.

Se preparan diez mil cápsulas de gelatina dura para uso oral, conteniendo cada una 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre y 200 mg. de meprobamato, a partir de los siguientes ingredientes:

- | | | |
|----|---|----------|
| 10 | 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre | 250 Gm. |
| | Meprobamato | 2000 Gm. |
| | Almidón | 350 Gm. |
| | Talco | 250 Gm. |
| | Estearato de Calcio | 150 Gm. |

15 Una cápsula 4 veces al día es eficaz en el tratamiento de la hipertensión.

Ejemplo 38 Tabletetas.

Se preparan diez mil tabletetas para uso oral, conteniendo cada una 25 mg. de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre y 40 mg. de etoxzolamida, a partir de los siguientes ingredientes:

- | | | |
|----|---|----------|
| 20 | 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-6-metil-4-piperidinopirimidina base libre | 250 Gm. |
| | Etozzolamida | 400 Gm. |
| 25 | Lactosa | 1200 Gm. |



337096

Almidón de maiz	500 Gm.
Talco	500 Gm.
Estearato de Calcio	25 Gm.

5

Los ingredientes en polvo se mezclan perfectamente y se precomprimen. Los tabletones se deshacen en gránulos que luego son comprimidos en tabletas. Para el alivio de la hipertensión se administra una tableta de 2 a 4 veces al día.

N O T A . -
 = = = = =

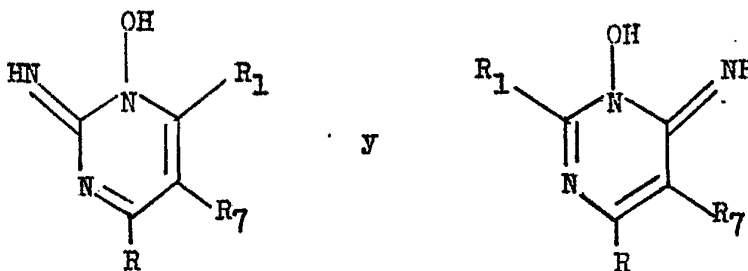
10

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Método para la producción de nuevos compuestos de piramidinas, representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

20



25

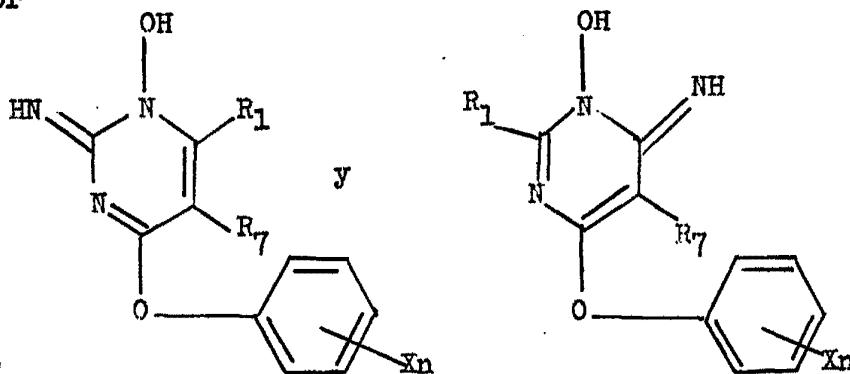
en donde R es una mitad seleccionado del grupo constituido por mitades de la fórmula $\begin{matrix} & R_3 \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & R_4 \end{matrix}$ en donde R₃ y R₄ son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, aralquilo inferior, y cicloal



337096

quilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 sean ambos hidrógeno, y las mitades heterocíclicas aziridinil, azetidini-
 5 l, pirrolidinil, piperidino, hexahidroazepinil, heptametenimino, octametenimino, morfolino, y 4-(alquilo inferior) piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades heterocíclicas unidos como sustituyentes en átomos de carbono de las mismas de cero a 3 alquilo inferiores, inclusive, siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades heterocíclicas el punto de unión de R al anillo; R_1 es
 10 alquilo inferior; y R_7 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo, y cloro; caracterizado porque consiste en hacer reaccionar compuestos representados por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

15



20

en donde R_1 y R_7 tienen el mismo significado que anteriormente, X es un miembro del grupo constituido por fluor, cloro, y bromo, y n tiene un valor de zero a 3, inclusive, con una amina representada por la fórmula RH en donde R tiene el
 25 mismo significado que anteriormente, a una temperatura dentro

2



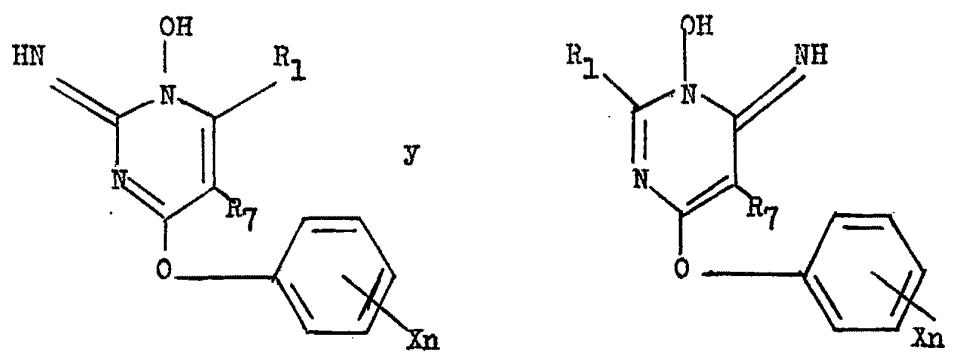
337096

de la zona de desde unos 25°C hasta unos 100°C. cuando R₇ es bromo o cloro, y a una temperatura dentro de la zona de desde unos 100°C hasta unos 200°C. cuando R₇ es hidrógeno o alquilo inferior.

5

2.- Método según la reivindicación anterior, en el que el compuesto es una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

10

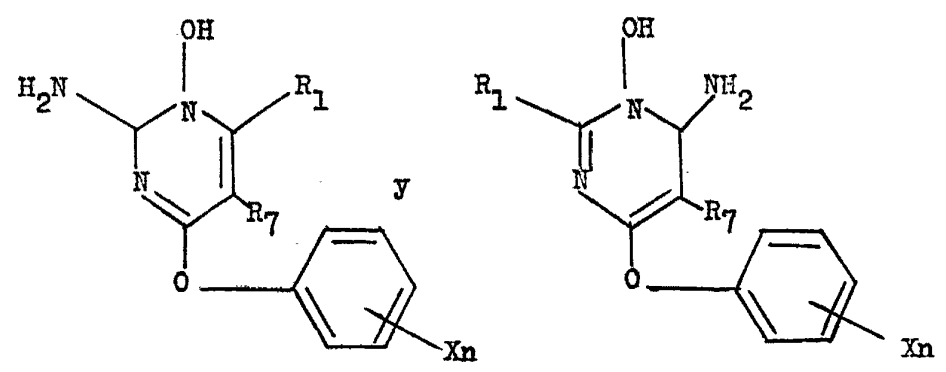


15

en donde R₁ es alquilo inferior; R₇ es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo y cloro; X es seleccionado del grupo constituido por fluor, cloro y bromo; y n tiene un valor de cero a 3, inclusive; caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una pirimidina representada por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

20

25



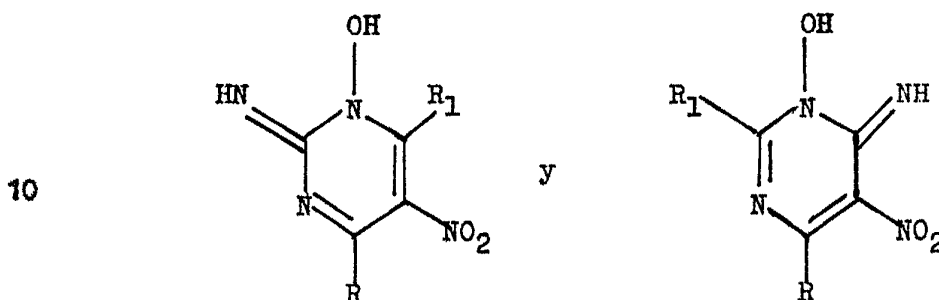
2



337096

en donde R_1 , R_7 , X y n tienen el mismo significado que anteriormente, con un ácido perbenzóico y a temperatura por debajo de unos 50°C.

3.- Método, según reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por



15 en donde R es una mitad seleccionada del grupo constituido por mitades de la fórmula $\text{---N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ en donde R_3 y R_4 son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno,, alquilo inferior, alquenilo inferior, aralquilo inferior, y cicloalquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 sean ambos hidrógeno, y las mitades heterocíclicas aziridinil, azetidil, pirrolidinil, piperidino, hexaidroazepinil, heptametil

20 enimino, octametilénimino, morfolino, y 4-(alquil inferior) piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades heterocíclicas unido como sustituyentes en átomos de carbono de las mismas de cero a 3 alquilos inferiores, inclusive, siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades heterocíclicas

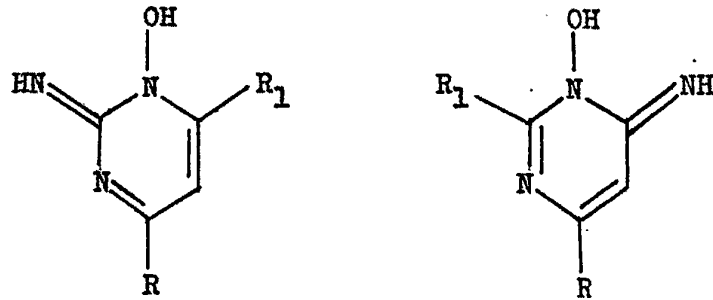
25 el punto de unión de R al anillo de dicha fórmula, y R_1



337096

es alquilo inferior, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar compuestos representados por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

5



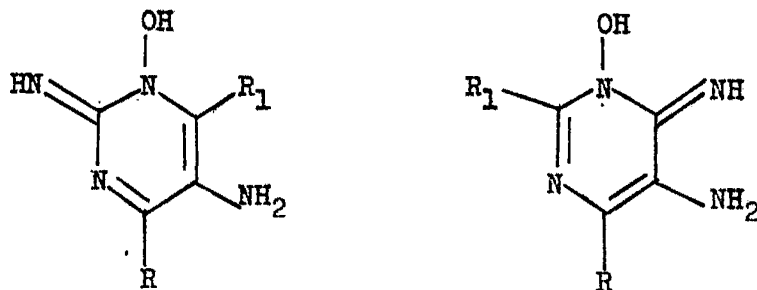
10

en donde R y R₁ tienen el mismo significado que anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado, enfriar la solución resultante, y luego agregar a la solución fría una mezcla de ácido sulfúrico concentrado mientras la solución se mantiene a una temperatura dentro de la zona de aproximadamente 0°C. a aproximadamente 25°C.

15

4.- Método, según las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

20



25

en donde R es una mitad seleccionada del grupo constituido



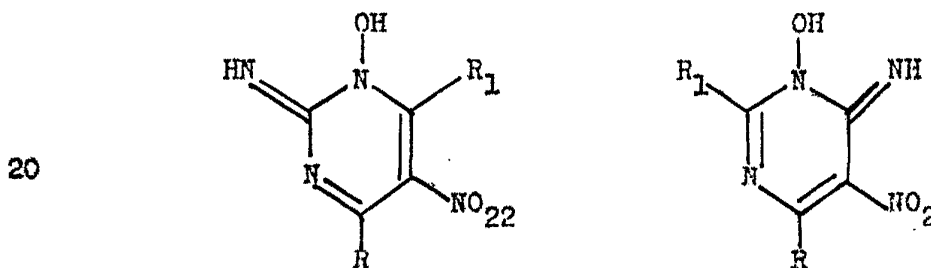
1967

-127-

1971

337096

por mitades de la fórmula $\text{---N} \begin{matrix} \text{---R}_3 \\ \text{---R}_4 \end{matrix}$ en donde R_3 y R_4 son
 seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo
 inferior, alqueno inferior, aralquilo inferior, y ciclo-
 alquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 sean am-
 5 bos hidrógeno, y las mitades heterocíclicas aziridinil, aze-
 tidinil, pirrolidinil, piperino, hexahidroazepinil, heptame-
 tilenimino, octametenimino, morfolino, y 4-(alquilo infe-
 rior)piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades hete-
 rocíclicas unidos como sustituyentes en átomos de carbono
 10 de las mismas de cero a 3 alquilo inferiores, inclusive,
 siendo un átomo de carbono de cada una de dichas mitades
 heterocíclicas el punto de unión de R al anillo; y R_1 es
 alquilo inferior; caracterizado porque consiste en hidroge-
 nar catalíticamente, en presencia de un catalizador de hidro-
 15 genación y de un diluyente inerte, compuestos representados
 por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por



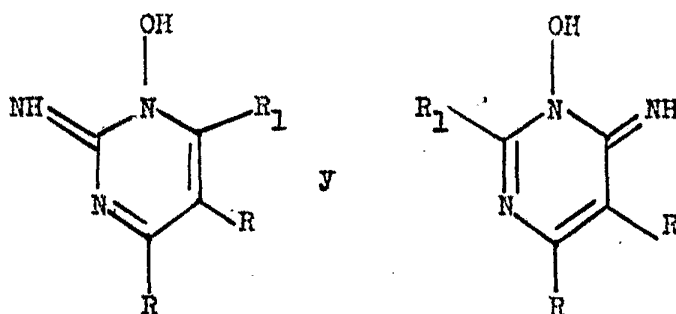
en donde R y R_1 tienen el mismo significado que anterior-
 mente, a una temperatura dentro de la zona de unos 10°C.
 25 hasta unos 100°C. y a una presión dentro de la zona de apro-
 ximadamente atmosférica hasta unas 100 libras por pulgada
 cuadrada.



337096

5.- Método, según las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

5



10

en donde R es una mitad seleccionada del grupo constituido por mitades de la fórmula $\text{---N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$ en donde R_3 y R_4 son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, aralquilo inferior, y cicloalquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 sean ambos hidrógeno, y las mitades heterocíclicas aziridinil, azetidínil, pirrolidinil, piperidino, hexahidroazepinil, heptametenimino, octametenimino, morfolino, y 4-(alquil inferior) piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades heterocíclicas unidos como sustituyentes en átomos de carbono de las mismas de cero a 3 alquilo inferior, inclusive, siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades heterocíclicas el punto de unión de R al anillo; y R_1 es alquilo inferior; caracterizado porque consiste en hacer reaccionar compuestos representados por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

15

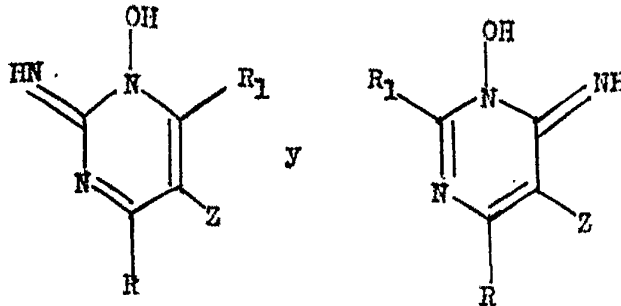
20

25



337096

5

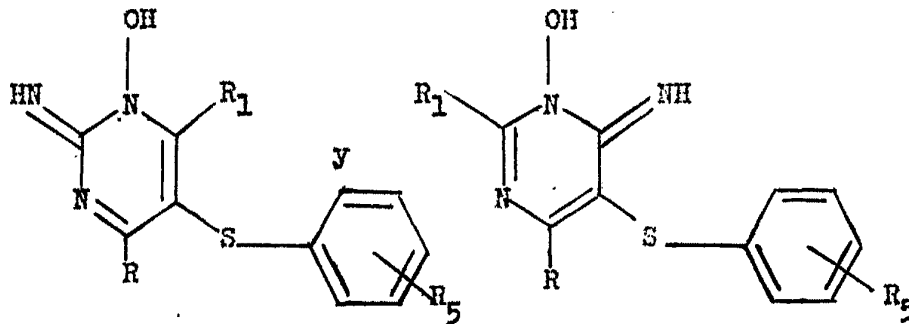


100

en donde R y R₁ tienen el mismo significado que anteriormente y Z es un miembro del grupo constituido por cloro y bromo, con una amina del tipo RH en donde R tiene el mismo significado que anteriormente, a una temperatura dentro de la zona de aproximadamente 100°C. hasta aproximadamente 150°C.

6.- Método, según reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por

15



20

en donde R es una mitad seleccionada del grupo constituido por mitades de la fórmula $\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_4 \end{matrix}$ en donde R₃ y R₄ son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, aralquilo inferior, y cicloalquilo inferior, con la condición de que R₃ y R₄ sean ambos

25

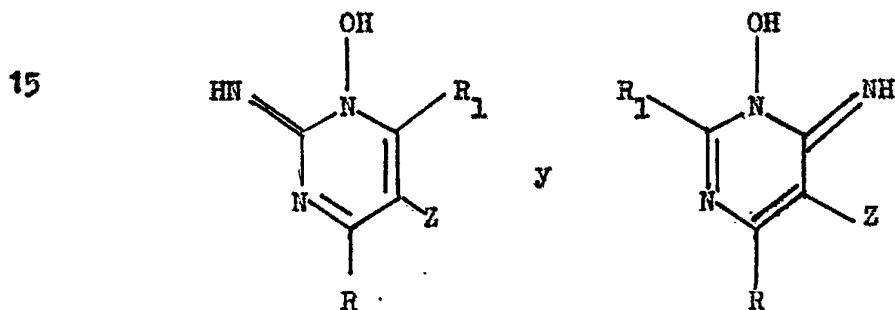


-130-

1971

337096

hidrógeno, y las mitades heterocíclicas aziridinil, azetidini-
 5 dinil, pirrolidinil, piperidino, hexahidrozaepinil, hepta-
 metilenimino, octametenimino, morfolino, y 4-(alquil in-
 ferior) piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades he-
 terocíclicas unidos como sustituyentes en átomos de carbono
 de las mismas de cero a 3 alquilo inferiores, inclusive,
 siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades
 heterocíclicas el punto de unión de R al anillo; R₁ es al-
 10 quilo inferior; R₅ es un miembro del grupo constituido por
 hidrógeno, alquilo inferior, bromo, cloro, fluor, nitro, y
 amino; caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un
 compuesto representado por una fórmula que es un miembro del
 grupo constituido por



20 en donde R y R₁ tienen el mismo significado que anterior -
 mente, y Z es un miembro del grupo constituido por cloro y
 bromo, con un tiofenol representado por la fórmula

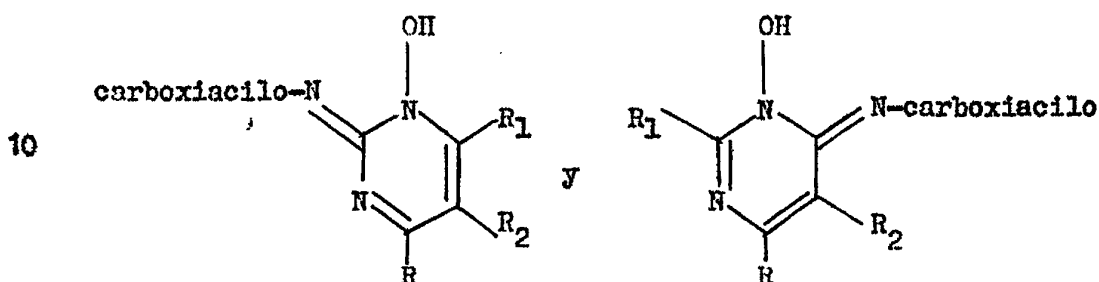




337096

en donde R_5 tiene el mismo significado que anteriormente, a una temperatura dentro de la zona de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 200°C. y en presencia de una base fuerte.

5 7.- Método, según reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por



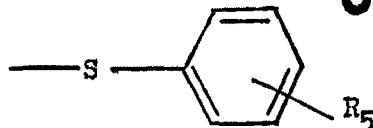
15 en donde R es una mitad del grupo constituido por mitades de la fórmula $\text{---N} \begin{matrix} \text{---} R_3 \\ \text{---} R_4 \end{matrix}$ en donde R_3 y R_4 son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, aralquilo inferior, y cicloalquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 sean ambos hidrógeno y las mitades heterocíclicas aziridinil, azetidini

20 l, piperidino, hexahidroazepinil, heptametenimino, octametenimino, morfolino, y 4-(alquil inferior) piperazinil, teniendo cada una de dichas mitades heterocíclicas unidos como sustituyentes en átomos de carbono de las mismas de cero a 3 alquilo inferior, inclusive, siendo un átomo de nitrógeno de cada una de dichas mitades heterocíclicas el

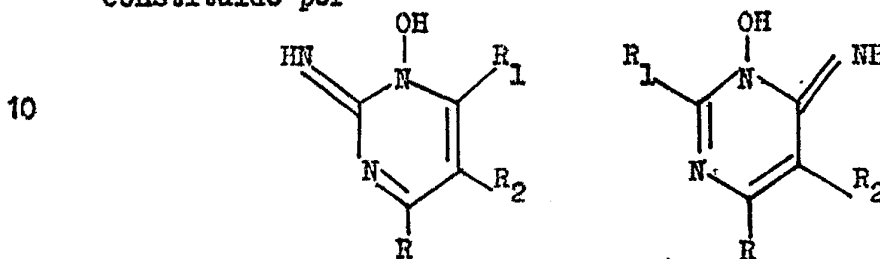
25 punto de unión de R al anillo, R_1 es alquilo inferior; y R_2 es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo, cloro, nitro y amino, R es como se definió anteriormente, y



337096



5 en donde R₅ es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, bromo, cloro, fluoro, nitro y amino, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por una fórmula que es un miembro del grupo constituido por



15 en donde R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, con un agente carboxilante a una temperatura dentro de la zona de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 50°C.

8.- Método para la producción de nuevos compuestos de pirimidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

20 Consta esta memoria de ciento treinta y tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 Feb. 1967.

RAMOS ROES