

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 916

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11)	144 916	(44)	12.11.80	3(51)	C 07 D 239/42 C 07 D 401/02 C 07 D 401/14 C 07 D 403/02 C 07 D 405/02 C 07 D 405/14
(21)	AP C 07 D / 214 517	(22)	16.07.79		
(31)	29999/78	(32)	15.07.78	(33)	GB

(71) siehe (73)

(72) Ganellin, Charon R.; Ife, Robert J.; Owen, David A. A., GB

(73) Smith Kline & French Laboratories ltd., Hertfordshire, GB

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrimidinverbindungen
und ihren Salzen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Reste R¹, R², X, Y, Z und n die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen sind Histamin-H₁- und -H₂-Rezeptorblocker. - Formel I -

1

5

10 214517 - 1-

15 Titel der Erfindung:

" Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Verbindungen und
ihren Salzen "

20

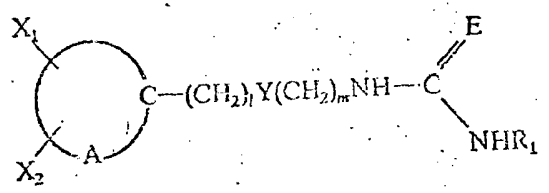
Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem
Gebiet der Arzneimittel zur Bekämpfung von Magengeschwüren
25 und Entzündungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

30 Aus den am 24. August 1972 ausgelegten Unterlagen der
BE-PS 779 775 sind Harnstoffderivate und ihre Salze mit
Säuren der allgemeinen Formel

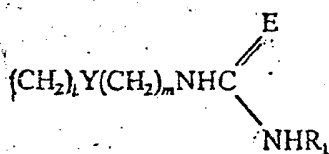
35



L

- 1 bekannt, in der A mit dem C-Ringatom einen fünf- oder sechs-
gliedrigen ungesättigten, heterocyclischen Ring bildet, der
mindestens ein Stickstoffatom und gegebenenfalls weitere
Heteroatome, wie ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, enthält,
5 X_1 und X_2 , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoff-
oder Halogenatom, einen niederen Alkylrest, die Trifluor-
methyl-, Hydroxyl-, Benzyl- oder Aminogruppe oder den Rest
der allgemeinen Formel

10



- bedeuten, oder X_1 mit X_2 und mindestens zwei Atomen des Ringes
15 A einen weiteren Ring bildet, l und m ganze Zahlen mit einem
Wert von 0 bis 4 sind, wobei die Summe von l und m 3 oder
4 beträgt, Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die
NH-Gruppe, E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder sofern A
so beschaffen ist, daß kein Pyridinring gebildet werden kann,
20 eine NR_2 -Gruppe, R_1 ein Wasserstoffatom, einen niederen Al-
kylrest, niederen Acylrest oder Dialkylaminoalkylrest und R_2
ein Wasserstoffatom, die Nitro- oder Cyangruppe bedeutet.

- Der ungesättigte heterocyclische Ring kann ein Imidazol-,
25 Pyridin-, Thiazol-, Oxazol-, Pyrazol-, Triazol-,
Thiadiazol-, Pyrimidin-, Pyrazin- oder Pyridazinring sein.

- Antagonisten des Histamins sind seit 1937 bekannt; vgl.
D. Bovet und A.-M. Staub, C.R. Séanc. Soc. Biol., Bd. 124
30 (1937), S. 547. Diese Histamin-Antagonisten oder Anti-
histaminika sind in der Lage, viele Histaminwirkungen zu
blockieren, wie z.B. die bronchokonstriktorische Wirkung,
die gefäßpermeabilitätssteigernde Wirkung oder die kontrahie-
rende Wirkung auf das isolierte Meerschweinchenileum.
35 Therapeutisch wird diese Substanzklasse im wesentlichen da-
zu verwendet, das bei allergischen Reaktionen im Körper frei-

- 1 gesetzte oder z.B. durch Brennessel- und Insektenstiche in
den Körper gelangte Histamin in seiner Wirkung abzuschwächen.
Im Einzelfall können auch nicht durch Histamin-Blockade be-
dingte Wirkungen (z.B. bei der Reisekrankheit) therapeutisch
5 ausgenutzt werden.

Die für die Histaminwirkungen verantwortlichen und durch
die von Bovet und Staub entdeckten Antihistaminika hemmbaren
Rezeptoren sind überwiegend in der glatten Muskulatur loka-
10 lisiert. Sie tragen nach Ash und Schild (Brit. J. Pharmac.
Chemother., Bd. 27 (1966), S. 427) den Namen " H_1 -Rezeptoren",
da auch Histaminwirkungen existieren, die sich nicht durch
die klassischen Antihistaminika blockieren lassen:
Stimulierende Wirkung auf das Herz und die Magensekretion
15 und hemmende Wirkung auf die elektrisch stimulierte Kontrak-
tion des Rattenuterus.

Verbindungen, die diese Wirkungen des Histamins blockieren,
werden als Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten bezeichnet;
20 vgl. J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R. Ganellin
und E.M. Parsons, Nature, Bd. 236 (1972), S. 385 bis 390.
Bei der Wirkungsweise dieser Verbindungen handelt es sich
um ein neues pharmakologisches Prinzip.

- 25 Die vorstehend erwähnte BE-PS 779 775 beschreibt Verbin-
dungen, die wertvolle H_2 -Rezeptor-Blocker darstellen. Bei-
spielsweise hemmen sie selektiv die Pentagastrin- und
Histamin-stimulierte Säuresekretion des Magens, ferner die
Histaminwirkungen am Meerschweinchenvorhof und am Ratten-
30 uterus.

Viele der Verbindungen bewirken bei einer Dosis von weniger
als 80 Mikromol/kg Körpergewicht eine 50prozentige Hemmung
der Histamin-stimulierten Säuresekretion des Magens von mit
35 Urethan narkotisierten Ratten. Die Versuchsmethodik ist von
J. W. Black u. Mitarb., Nature, Bd. 236 (1972), S. 385 bis
390 beschrieben.

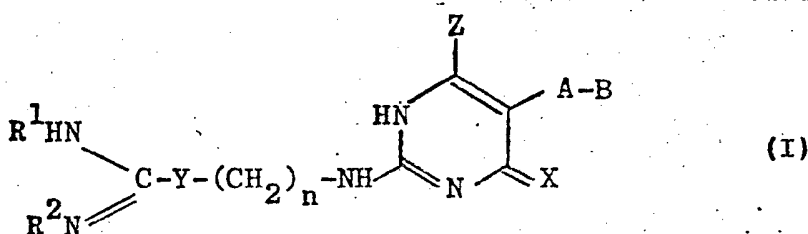
1 Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, neue Arzneistoffe bereitzustellen, die sowohl Histamin- H_2 -Rezeptor-Blocker-Eigenschaften aufweisen als auch H_1 -Rezeptor-Blocker darstellen und die sich zur Bekämpfung von unter anderem Magengeschwüren und Entzündungen, wie sie durch Histamin hervorgerufen werden, sowie Überempfindlichkeitsreaktionen aufgrund der Wirkung von Histamin auf H_1 - und H_2 -Rezeptoren, beispielsweise Allergien, eignen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

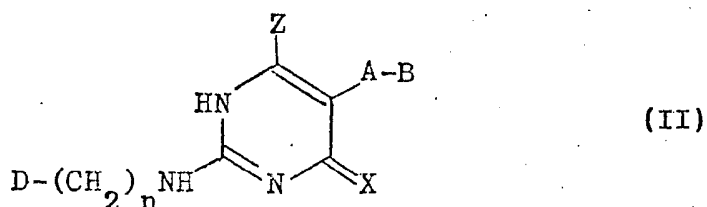
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, solche neuen Arzneistoffe der vorstehend genannten Art bereitzustellen.

Die Erfindung betrifft dementsprechend ein Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R^1 und R^2 Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste bedeuten oder zusammen mit den beiden Stickstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dihydroimidazolyl- oder Tetrahydropyrimidyl-Gruppe bilden, Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, n eine ganze Zahl mit einem Wert von 3 bis 8 ist, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Z ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und A einen unverzweigten oder verzweigten C_{1-5} -Alkylrest oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$ be-

- 1 deutet, wobei W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom dar-
stellt und die Summe von p und q den Wert 1 bis 4 hat,
und B entweder eine Methylgruppe, einen C₃₋₆-Cycloalkyl-
rest, einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere
5 Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Halogenatome, Hydroxyl-
oder Aminogruppen substituierten Heteroarylrest oder eine
Naphthyl-, 5- oder 6-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl)- oder
4- oder 5-(1,3-Benzodioxolyl)-Gruppe oder eine gegebenen-
falls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, niedere
10 Alkoxyreste, Halogenatome, Aryl-(nieder-alkoxy)-reste,
Hydroxylgruppen, niedere Alkoxy-nieder-alkoxyreste, Tri-
fluormethylgruppen, Di-(nieder-alkyl)-aminogruppen,
Phenoxygruppen, Halogenphenoxygruppen, nieder-Alkoxyphen-
oxygruppen, Phenyl-, Halogenphenyl- oder nieder-Alkoxy-
15 phenylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, oder
sofern der Rest A eine Alkylengruppe ist, der Rest B auch
ein Wasserstoffatom darstellt, und ihren Salzen mit Säur-
en, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbin-
dung der allgemeinen Formel II



- 25 in der D die Gruppe HY- oder eine Abgangsgruppe ist,
(a) wenn D die Gruppe HY- ist, mit einer Isothioharnstoff-
verbindung der allgemeinen Formel III



- 30 in der A einen niederen Alkylrest oder einen Aryl-(nie-
der-alkyl)-Rest darstellt, oder mit einem Cyanamid der
allgemeinen Formel R¹HNCN oder einem Carbodiimid der
35 allgemeinen Formel R¹N=C=NR² umsetzt oder

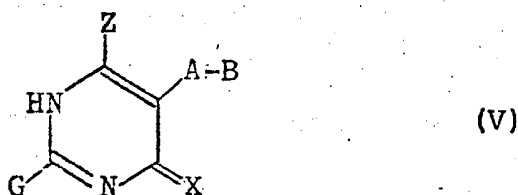
- 1 (b) wenn D eine Abgangsgruppe ist, mit einer Harnstoff- oder Thioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel IV



5

umsetzt, oder wenn Y ein Sauerstoffatom ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel V

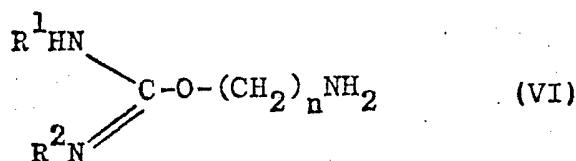
10



15

in der G einen niederen Alkylthioest, ein Chlor- oder Bromatom oder eine NO_2NH -Gruppe bedeutet, mit einer Isothioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel VI

20



25

umsetzt, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Salz überführt.

30

Der Ausdruck "niederer Alkylrest" und "niederer Alkoxyrest" bedeutet unverzweigte oder verzweigte Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele für niedere Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylgruppe. Spezielle Beispiele für niedere Alkoxyreste sind die Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy- und Isopropoxygruppe. R^1 und R^2 können gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise ist der Aryl-nieder-alkoxyrest eine Benzyloxygruppe.

35

Spezielle Beispiele für Heteroarylreste B sind die Pyridyl-, N-Oxopyridyl-, Furyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-,

L

1 Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazyl-, Thiadiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-,
5,6,7,8-Tetrahydrochinolyl-, 1,3-Dioxolopyridyl-, Benzimidazolyl- und Benzthiazolylgruppe.

5

Unter die vorstehend genannten Heteroarylreste fallen
speziell die 2-Furyl-, 2-Thienyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-,
4-Pyridyl-, 2-Thiazolyl-, 2-Imidazolyl-, 2-Pyrimidyl-,
2-Pyrazyl-, 3-Pyridazyl-, 3-Chinolyl- und 1-Isochinolyl-
10 gruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere niedere Alkyl- oder niedere Alkoxyreste substituiert sind.

Bevorzugte Heteroarylreste sind die 2-Furyl-, 3-Pyridyl-,
6-Methyl-3-pyridyl-, 5,6-Dimethyl-3-pyridyl-, 6-Methoxy-3-
15 pyridyl-, 2-Methoxy-4-pyridyl-, 4-Methoxy-2-pyridyl-,
4-Hydroxy-2-pyridyl-, 6-Hydroxy-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-pyridyl-, N-Oxo-3-pyridyl- und N-Oxo-6-methyl-3-pyridylgruppe.

20 Vorzugsweise bedeutet X ein Sauerstoffatom und Z ein Wasserstoffatom. Vorzugsweise bedeuten R^1 und R^2 Wasserstoffatome. Vorzugsweise bedeutet Y ein Sauerstoffatom. Vorzugsweise hat n einen Wert von 3 bis 6, insbesondere den Wert 5 oder 6.

25

Wenn der Rest B eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe darstellt, so ist diese Gruppe vorzugsweise durch eine oder mehrere niedere Alkoxyreste substituiert. Spezielle Beispiele sind die 3-Methoxyphenyl- und 3,4-Dimethoxyphenylgruppe.
30

Eine besonders wertvolle Gruppe von erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind diejenigen, in denen der Rest B eine 6-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxynyl)- oder 5-(1,3-Benzodioxolyl)-Gruppe darstellt.
35

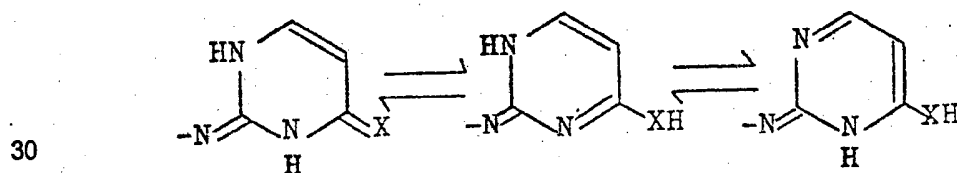
L

- 1 Vorzugsweise bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I der Rest A entweder einen Alkylenrest, beispielsweise eine 1,1-Äthandiylgruppe ($=\text{CHCH}_3$), eine 1,2-Äthandiylgruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), eine 1,3-Propandiylgruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) und insbesondere eine Methylengruppe ($-\text{CH}_2-$), oder A bedeutet eine Oxymethylgruppe ($-\text{OCH}_2-$), wobei p den Wert 0 hat W ein Sauerstoffatom darstellt und q den Wert 1 hat.

10 Spezielle Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind:

- 2-[5-(S-Isothioureido)-pentylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,
 2-[6-(S-Isothioureido)-hexylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,
 15 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon und
 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon.

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind als 4-Pyrimidon- und 4-Thion-Derivate wiedergegeben. Diese Derivate liegen im Gleichgewicht mit den entsprechenden 6-On- und 6-Thion-Tautomeren vor. Diese Verbindungen liegen auch in geringerem Ausmaß in Form der Mercapto- und Hydroxy-Tautomeren vor. Der Pyrimidinring kann auch in folgenden tautomeren Formen vorliegen:



- Die Isothioureido- und Isoureido-Gruppen können ebenfalls in tautomeren Formen existieren. Sämtliche tautomeren Formen werden von der Erfindung umfaßt.
- 35

1 Die Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung
der Salze mit Säuren, Hydrate und hydratisierten Salze mit
Säuren. Zur Salzbildung können anorganische und organische
Säuren eingesetzt werden. Bevorzugt sind Säuren, die pharma-
5 kologisch verträgliche Anionen liefern.

Die Erfindung umfaßt auch Verfahren zur Herstellung der
chemischen Äquivalente der Verbindungen der allgemeinen
Formel I, beispielsweise solcher Verbindungen, in denen die
10 $-(CH_2)_n$ -Gruppe weitere Substituenten trägt, die die pharma-
kologischen Eigenschaften der Verbindungen der allgemeinen
Formel I nicht entscheidend beeinträchtigen.

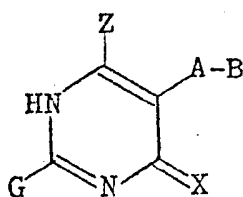
Typische Abgangsgruppen D sind Chlor-, Brom- und Jodatome,
15 Arylsulfonyloxygruppen, beispielsweise eine p-Toluolsulfo-
nyloxygruppe, und die Methansulfonyloxygruppe.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel
II, in der D eine HY-Gruppe darstellt, mit einer Isothio-
20 harnstoffverbindung der allgemeinen Formel III bedeutet
der Rest A in dieser Formel vorzugsweise eine Methylgruppe.
Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart einer nicht
nucleophil reagierenden Base durchgeführt. Wenn der Rest Y
ein Sauerstoffatom darstellt, wird vorzugsweise eine starke
25 Base, beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.-but-
oxid, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, bei-
spielsweise Dimethylformamid, verwendet. Vorzugsweise wird
die Umsetzung bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise bei
70 bis 100°C durchgeführt. Wenn der Rest Y ein Schwefelatom
30 darstellt, wird vorzugsweise eine mäßig starke Base, bei-
spielsweise Kaliumcarbonat oder Triäthylamin, verwendet, und
die Umsetzung wird bei etwa Raumtemperatur in einem niederen
aliphatischen Alkohol oder einem Gemisch aus einem niederen
aliphatischen Alkohol und Wasser durchgeführt...
35

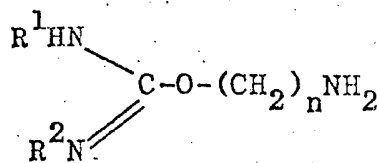
1 Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel
II, in der D eine HY-Gruppe (HO- oder HS-) darstellt, mit
einem Cyanamid der allgemeinen Formel $R^1\text{HNCN}$ oder einem
Carbodiimid der allgemeinen Formel $R^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}^2$, wird die Um-
5 setzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kupferkatalysators
oder unter wasserfreien sauren Bedingungen durchgeführt.
Beispielsweise wird ein Salz der Verbindung der allgemei-
nen Formel II mit einem Äquivalent Chlorwasserstoff in
einem inerten Verdünnungsmittel, beispielsweise Benzol oder
10 Toluol, verwendet.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel
II, in der D eine Abgangsgruppe darstellt, mit einer Harn-
stoff- oder Thioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel
15 IV wird die Umsetzung vorzugsweise unter neutralen Bedin-
gungen, d.h. unter Verwendung eines Neutralsalzes des
Pyrimidons der allgemeinen Formel II, insbesondere eines
Hydrochlorids oder Hydrobromids, und vorzugsweise unter
wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Vorzugsweise wird
20 die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel, beispielswei-
se einem niederen aliphatischen Alkohol, bei erhöhten Tem-
peraturen, beispielsweise bei 50 bis 150°C durchgeführt.
Wenn der Rest Y in den Verbindungen der allgemeinen Formel
IV ein Schwefelatom darstellt, ist der Rest D in den Ver-
25 bindungen der allgemeinen Formel II vorzugsweise ein Chlor-,
Brom- oder Jodatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom.
Wenn der Rest Y ein Sauerstoffatom darstellt, ist der Rest D
vorzugsweise ein Jodatom oder eine p-Toluolsulfonyloxy-
gruppe.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y ein
Sauerstoffatom darstellt, werden durch Umsetzung einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel V, in der G einen niederen
Alkylthioest, ein Chlor- oder Bromatom oder eine $\text{NO}_2\text{NH-}$
35 Gruppe darstellt, mit einer Isothioharnstoffverbindung der all-
gemeinen Formel VI



(V)



(VI)

hergestellt.

- 10 Vorzugsweise wird diese Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Vorzugsweise bedeutet der Rest G eine NO_2NH -Gruppe, und vorzugsweise wird diese Umsetzung in Pyridin oder in einem niederen aliphatischen Alkohol, beispielsweise Äthanol oder Isopropanol, und vorzugsweise beim Siedepunkt des niederen aliphatischen Alkohols, durchgeführt.
- 20 Sämtliche vorstehend beschriebenen Umsetzungen erfordern zwei Reaktionsteilnehmer, die vorzugsweise in äquimolaren Mengen eingesetzt werden. Einer der Reaktionsteilnehmer kann auch in einem geringen Überschuß von 1,1 bis 1,5 Moläquivalenten oder einem größeren Überschuß von 1,5 bis 4 Moläquivalenten verwendet werden. Der im Überschuß eingesetzte Reaktionsteilnehmer kann gleich zu Beginn der Umsetzung vorliegen oder während der Umsetzung zugegeben werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI können durch Umsetzung einer Isothioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel III mit einem Aminoalkohol der allgemeinen Formel $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ und einer starken Base hergestellt werden. Vorzugsweise wird als starke Base Natriumhydrid verwendet. Vorzugsweise wird diese Umsetzung auch in Dioxan oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt.

- 1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der R^1 und R^2
Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste darstellen, können
durch Umsetzung von Cyanamid, eines Alkylcyanamids oder
eines N,N'-Dialkylcarbodiimids mit einem Hydrohalogenid
5 eines Aminoalkohols der allgemeinen Formel $HO(CH_2)_nNH_2$ unter
wasserfreien sauren Bedingungen oder in Gegenwart eines
Kupfer-Katalysators hergestellt werden.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der X ein
10 Sauerstoffatom und D eine Abgangsgruppe darstellt, können
aus den entsprechenden Alkoholen der allgemeinen Formel II,
in der D eine Hydroxylgruppe darstellt, beispielsweise durch
Umsetzung mit Thionylchlorid oder Thionylbromid,
p-Toluolsulfonylchlorid oder Methansulfonylchlorid oder
15 durch Behandlung der Chlorverbindung mit Natriumjodid herge-
stellt werden. Die Alkohole der allgemeinen Formel II, in
der der Rest D eine Hydroxylgruppe und X ein Sauerstoffatom
darstellt, können durch Umsetzung einer Verbindung der all-
gemeinen Formel V mit einem α,ω -Aminoalkanol der allgemei-
20 nen Formel $HO(CH_2)_nNH_2$ hergestellt werden.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der der Rest X
ein Sauerstoffatom und der Rest G eine Nitroaminogruppe dar-
stellt, können durch Umsetzung eines β -Ketocarbonsäureesters
25 der allgemeinen Formel VII



- 30 in der R einen niederen Alkylrest darstellt, mit Nitro-
guanidin hergestellt werden. Vorzugsweise wird diese Umset-
zung in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Alkali-
metallhydroxids oder -alkoxids oder Natriumhydrid, durchge-
35 führt.

- 1 Die Pyrimid-4-thione der allgemeinen Formel V, in der der Rest X ein Schwefelatom und der Rest G einen niederen Alkylthioest, ein Chlor- oder Bromatom darstellt, können durch alkalische Hydrolyse, beispielsweise mit Natriumhydroxid in wäßrigem Methanol, der entsprechenden S-Pyrimidyl-di-(nieder-alkyl)-thiocarbamate hergestellt werden. Die S-Pyrimidyl-di-(nieder-alkyl)-thiocarbamate können ihrerseits durch Umsetzung eines Pyrimidons der allgemeinen Formel V, in der der Rest X ein Sauerstoffatom darstellt, mit einem Di-(nieder-alkyl)-thiocarbamylchlorid und einer Base, beispielsweise Natriumhydrid, und Erhitzen des Produkts, beispielsweise während 30 Minuten auf 180°C, zur Umlagerung des O-Pyrimidylthiocarbamats in das S-Pyrimidylthiocarbamat hergestellt werden.
- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der der Rest G ein Chlor- oder Bromatom oder eine NO₂NH-Gruppe und der Rest B eine N-Oxopyridylgruppe darstellt, können durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der der Rest B eine Pyridylgruppe bedeutet, mit einer Peroxycarbonsäure, beispielsweise m-Chlorperoxybenzoesäure, Peroxybenzoesäure oder Peressigsäure, hergestellt werden.
- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I blockieren die Histamin-H₂-Rezeptoren. Beispielsweise hemmen sie die Histamin-stimulierte Säuresekretion des Magens von mit Urethan narkotisierten Ratten in einer Dosis von 0,5 bis 256 µMol/kg bei intravenöser Gabe. Die Versuchsmethodik ist von Ash und Schild in Brit. J. Pharmac. Chemother., Bd. 27, (1966), S. 427, beschrieben worden. Ihre Aktivität als Histamin-H₂-Antagonisten zeigt sich auch durch ihre Fähigkeit, andere Histaminwirkungen zu hemmen, die nicht durch Histamin-H₁-Rezeptoren übertragen werden. Beispielsweise hemmen sie die Wirkungen des Histamins am isolierten Meerschweinchenvorhof und Rattenuterus. Sie hemmen die Ba-

1 salsekretion der Magensäure sowie die durch Pentagastrin
oder Nahrung stimulierte Magensäuresekretion. Bei einem
üblichen Test, beispielsweise der Bestimmung des Blutdrucks
bei der anaesthetisierten Katze, hemmen die Verbindungen in
5 Dosen von 0,5 bis 256 $\mu\text{Mol/kg}$ und intravenöser Gabe die
gefäßerweiternde Wirkung des Histamins. Die Wirkung dieser
Verbindungen wird durch die effektive Dosis erläutert, die
eine 50prozentige Hemmung der Histamin-stimulierten Säure-
sekretion des Magens von mit Urethan narkotisierten Ratten
10 und eine 50prozentige Hemmung der Histamin-induzierten
Tachycardie am Meerschweinchenvorhof (weniger als 10^{-4} mo-
lar) hervorruft.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I blockieren auch
15 die Histamin- H_1 -Rezeptoren, d.h. sie hemmen die biologi-
schen Wirkungen des Histamins, die durch Mepyramin, Di-
phenhydramin und Chlorpheniramin gehemmt werden. Beispiels-
weise hemmen sie die Histamin-stimulierte Kontraktion des
isolierten Meerschweinchenileums in Dosen von etwa 10^{-5} mo-
20 lar. Die kombinierte Blockade der H_1 - und H_2 -Rezeptoren
eignet sich zur Behandlung von Entzündungen bei Zuständen,
bei denen Histamin ein Überträger der Entzündung ist, bei-
spielsweise bei Entzündungen der Haut. Die kombinierte Wir-
kung der Blockade der H_1 - und H_2 -Rezeptoren eignet sich
25 auch zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen,
beispielsweise Allergien, aufgrund der Wirkung von Histamin
auf H_1 - und H_2 -Rezeptoren. Es ist vorteilhaft, eine einzige
Verbindung mit H_1 - und H_2 -Rezeptor-Blockerwirkung zu ver-
abfolgen, da auf diese Weise die unterschiedlichen pharma-
30 kokinetischen Eigenschaften der Einzelverbindungen mit H_1 -
Rezeptor-Blockade und H_2 -Rezeptor-Blockade, beispielsweise
unterschiedliche Resorptionsquoten, vermieden werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine anti-
35 phlogistische Wirkung bei üblichen Tests, z.B. dem Ratten-
oder Mäusepfotenödemtest und dem UV-Erythemtest am Meer-

- 1 schweinchen. Durch subkutane Injektion einer Verbindung
der allgemeinen Formel I wird das Pfotenvolumen bzw. das
Erythem vermindert. Eine zweckmäßige Modifikation des UV-
Meerschweinchen-Erythemtests besteht in der Bestrahlung
5 eines Ohrs und der Bestimmung der Ohrtemperatur mittels
einer Thermistor-Sonde. Durch subkutane Injektion einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel I in einer Dosis von etwa
0,2 mMol/kg Körpergewicht wird die Ohrtemperatur des Meer-
schweinchens gesenkt. Die Verbindungen der allgemeinen For-
10 mel I zeigen eine antiphlogistische Wirkung in diesem Test,
die größer ist, als sie einer Blockade auf die Histamin-
Rezeptoren zugeschrieben werden kann. Die Aktivität bei die-
sem Tierversuch ist ein Indiz dafür, daß die Verbindungen
auch zur Behandlung von Entzündungszuständen in der Human-
15 medizin geeignet sind.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen der allge-
meinen Formel I können in üblicher Weise in die Salze
überführt werden. Spezielle Beispiele für die zur Salzbil-
20 dung verwendbaren Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren,
wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäu-
re, Schwefelsäure und Maleinsäure. Beispielsweise wird die
freie Base mit der Säure in einem niederen aliphatischen
Alkohol oder mit einem Ionenaustauscherharz in der entspre-
25 chenden Salzform umgesetzt. Die Salze können auch durch
doppelte Umsetzung aus einem anderen Salz hergestellt wer-
den. Vorzugsweise werden die Verbindungen der allgemeinen
Formel I, in der der Rest Y ein Schwefelatom bedeutet, in
Form der Salze mit Säuren verwendet, während die Verbindun-
30 gen der allgemeinen Formel I, in der der Rest Y ein Sauer-
stoffatom darstellt, in Form der freien Basen eingesetzt
werden.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können zu-
35 sammen mit üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmit-
teln und/oder Hilfsstoffen zu Arzneimitteln für die orale

1 und parenterale Gabe konfektioniert werden. Beispiele für
Trägerstoffe sind Lactose, Maisstärke, Kartoffelstärke
oder modifizierte Stärken, Dicalciumphosphat, Terra alba,
Sucrose, Cellulosen, Talkum, Gelatine, Agar, Pectin,
5 Akaciengummi, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispi-
le für flüssige Trägerstoffe sind Zuckersirup, Erdnußöl,
Olivenöl, Alkohol, Propylenglykol, Polyäthylenglykol und
Wasser. Die Arzneipräparate können Konservierungsmittel,
beispielsweise Antioxydationsmittel oder Bakterizide und/
10 oder Geschmackskorregentien oder Farbstoffe enthalten.
Ferner können die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindun-
gen auch zu Präparaten zur lokalen Anwendung verarbeitet
werden, beispielsweise in Form von Cremes, Pasten, Salben
oder Gelen, als flüssige Präparate oder Aerosole.

15

Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

(a) 23,3 g 2-Methylthio-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon
und 24,5 g 5-Aminopentanol werden 2 Stunden auf 170 bis
20 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Schmelze wird Wasser
zugesetzt und das Gemisch mit verdünnter Salzsäure auf
einen pH-Wert von 7 eingestellt. Der dabei auskristalli-
sierte Feststoff (23,8 g) wird aus einer Lösung von Chlor-
25 wasserstoff in Isopropanol umkristallisiert. Es wird das
2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-
dihydrochlorid vom F. 203 bis 205°C erhalten.

(b) 1,9 g 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-
30 pyrimidon-dihydrochlorid werden mit 25 ml Thionylchlorid
versetzt und 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach
wird das Gemisch zur Trockene eingedampft. Das erhaltene
rohe 2-(5-Chlorpentylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimi-
don-dihydrochlorid wird mit einer Lösung von 0,47 g Thio-
35 harnstoff in möglichst wenig heißem Äthanol versetzt. Das
Äthanol wird abdestilliert und der Rückstand 4 Stunden auf

1 160°C erhitzt. Der dabei erhaltene Rückstand wird mit siedendem Äthanol extrahiert und der Äthanolextrakt abgekühlt. Der dabei auskristallisierte Feststoff (1,85 g) wird
5 in Wasser gelöst, und die wäßrige Lösung wird mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 7 bis 7,5 eingestellt. Die erhaltene Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die wäßrige Phase wird eingedampft und der Rückstand mit Isopropanol extrahiert. Der Isopropanolextrakt wird eingedampft. Es
10 hinterbleibt das 2-[5-(S-Isothioureido)-pentylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-monohydrochlorid als Öl, das mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol behandelt wird. Das dabei erhaltene kristalline Hydrochlorid wird aus einem Gemisch von Methanol und Äthanol umkristallisiert. Es werden 1,5 g 2-[5-(S-Isothioureido)-pentylamino]-
15 5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid von F. 228 bis 229°C erhalten.

B e i s p i e l 2

(a) Beispiel 1(a) wird mit 6-Aminohexanol anstelle von
20 5-Aminopentanol wiederholt. Es wird das 2-(6-Hydroxyhexylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 131 bis 133°C erhalten.

(b) Beispiel 1(b) wird mit dem in Stufe (a) erhaltenen
25 Produkt wiederholt. Es wird das 2-[6-(S-Isothioureido)-hexylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid erhalten. Diese Verbindung wird in Wasser gelöst und auf eine mit dem Ionenaustauscher Amberlite IRA 400 in der Acetatform gefüllte Säule gegeben. Dieser Ionenaustauscher
30 ist vom quartären Ammoniumtyp mit einer Matrix aus zu 8 % mit Divinylbenzol vernetztem Polystyrol. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther umkristallisiert. Es
35 wird das 2-[6-(S-Isothioureido)-hexylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-acetat vom F. 160 bis 163°C erhalten.

B e i s p i e l 3

In eine Suspension von 13,0 g 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-dihydrochlorid und 3,0 g Cyanamid in 100 ml wasserfreiem Benzol werden 1,7 g wasserfreier Chlorwasserstoff eingeleitet, und das Gemisch wird 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zusatz von 1,5 g Cyanamid wird das Gemisch gründlich gerührt und weitere 7 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf wird die Benzollösung dekantiert und der feste Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird auf einen pH-Wert von 7,5 eingestellt und viermal mit jeweils 250 ml n-Butanol extrahiert. Die Butanolextrakte werden vereinigt und sechsmal mit jeweils 100 ml Wasser durch Gegenstromextraktion extrahiert. Die erhaltenen wäßrigen Extrakte werden eingedampft, mit Salzsäure angesäuert und auf ^{eine mit} dem Ionenaustauscherharz Amberlite IRA 400 in der Bromidform gefüllte Säule gegeben. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Äthanol und Isopropanol umkristallisiert. Es wird das 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrobromid vom F. 158 bis 160°C (Zers.) erhalten. Diese Verbindung wird mittels eines Ionenaustauscherharzes vom quartären Ammoniumtyp in der OH⁻-Form in die freie Base überführt.

B e i s p i e l 4

Beispiel 1(b) wird mit der äquivalenten Menge N,N'-Dimethylthioharnstoff wiederholt. Es wird das 2-[5-(N,N'-Dimethyl-S-isothioureido)-pentylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid-monohydrat als glasartiger Feststoff von unbestimmbarem Schmelzpunkt erhalten.

1	100 MHz ^1H NMR-Spektrum (D_2O): $\delta \sim 1.70$	$-(\text{CH}_2)_3-$	m	(6.0)
	3.06, 3.11	NCH_3	2s	(8.4)
	~ 3.21	SCH_2	m	
5	~ 3.50	$-\text{CH}_2\text{N}$	m	(2.0)
	4.01	CH_2 (vinyl)	s	(2.0)
				ref)
	7.84	$\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$	s	(1.0)
	8.09	Pyr 5-H	d von d(1.0)	
10	8.61	Pyr 4-H	m	(3.0)
	~ 8.75	Pyr 2-H+6-H	m	

Beispiel 5

(a) 3-(6-Methyl-3-pyridyl)-propensäure vom F. 213,5 bis 215,5°C wird durch Umsetzung von 6-Methylpyridin-3-carboxaldehyd mit Malonsäure in Pyridin und in Gegenwart von Piperidin als Katalysator hergestellt. Diese Verbindung wird in den entsprechenden Äthylester vom F. 36 bis 37°C überführt, der in Gegenwart von Palladium-auf-Kohlenstoff als Katalysator zum 3-(6-Methyl-3-pyridyl)-propionsäureäthylester hydriert wird. Der als Öl anfallende Ester wird mit Natrium und Ameisensäureäthylester behandelt und das Produkt mit Thioharnstoff umgesetzt. Es wird das 5-(6-Methyl-3-pyridylmethyl)-2-thiourazil vom F. 240 bis 241°C erhalten, das mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumhydroxid bei 70°C alkyliert wird. Es wird das 5-(6-Methyl-3-pyridylmethyl)-2-methylthio-4-pyrimidon vom F. 197 bis 198,5°C erhalten.

(b) Durch Umsetzung von 5-(6-Methyl-3-pyridylmethyl)-2-methylthio-4-pyrimidon mit 5-Aminopentanol bei 170 bis 180°C wird das 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon erhalten, das in Form des Dihydrochlorids isoliert wird; F. 215 bis 217°C.

1 (c) Beispiel 3 wird mit 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon wiederholt. Es wird
das 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-(6-methyl-3-pyridyl-
methyl)-4-pyrimidon-trihydrobromid-monohydrat erhalten, das
5 nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Äthanol und
Isopropanol bei 110 bis 115°C schmilzt.

100 MHz ¹H NMR-Spektrum (D₂O):

1.70	-CH ₂ -	m	(6.1)
2.77	-CH ₃	s	(3.0 ref)
3.46	N-CH ₂ -	m	(2.1)
3.90	$\text{>CH}_2\text{<}$	s	(1.8)
4.30	-OCH ₂ -	m	(überdeckt durch D ₂ O)
7.74	Pyrim 6-H	s	(2.0)
7.84	Pyr 5-H	d	
8.39	Pyr 4-H	m	(2.0)
8.56	Pyr 2-H	m	

20 Die Verbindung wird mittels eines Ionenaustauscherharzes
vom quartären Ammoniumtyp in der OH⁻-Form in die freie Base
überführt.

Beispiel 6

25 Durch Umsetzung von 5-(6-Methyl-3-pyridylmethyl)-2-methyl-
thio-4-pyrimidon mit 6-Aminohexanol wird das 2-(6-Hydroxy-
hexylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon er-
halten, das zunächst mit Thionylchlorid und sodann mit
Thioharnstoff gemäß Beispiel 1(b) umgesetzt wird. Es wird
30 das 2-[6-(S-Isothioureido)-hexylamino]-5-(6-methyl-3-
pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid erhalten.

Beispiel 7

35 Beispiel 3 wird mit 2-(6-Hydroxyhexylamino)-5-(6-methyl-3-
pyridylmethyl)-4-pyrimidon wiederholt. Es wird das
2-[6-(O-Isoureido)-hexylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylme-
thyl)-4-pyrimidon erhalten.

1 Beispiel 8

Gemäß Beispiel 1(b) wird 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon zunächst mit Thionylchlorid und sodann mit Thioharnstoff zum 2-[5-(S-Isothioureido)-pentylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid umgesetzt.

Beispiele 9 und 10

Die Umsetzung von 5-[5-(1,3-Benzodioxolyl)-methyl]-2-methylthio-4-pyrimidon mit

(a) 5-Aminopentanol bzw.

(b) 6-Aminohexanol

gemäß Beispiel 1(b) mit Thionylchlorid und Thioharnstoff ergibt das

(a) 2-[5-(S-Isothioureido)-pentylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon bzw.

(b) das 2-[6-(S-Isothioureido)-hexylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon.

Die Verwendung von

(a) 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon bzw.

(b) 2-(6-Hydroxyhexylamino)-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon

anstelle von 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon im Verfahren gemäß Beispiel 3 liefert

9 (a) das 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon bzw.

10 (b) das 2-[6-(O-Isoureido)-hexylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)-methyl]-4-pyrimidon.

Beispiel 11

(a) 3-(6-Methyl-3-pyridyl)-propionsäureäthylester wird bei 0°C mit Ameisensäureäthylester und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyäthan zum 2-Formyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)-propionsäureäthylester vom F. 142 bis 144°C umgesetzt. Diese Ver-

1 bindung wird mit wasserfreiem Nitroguanidin und Natrium-
methoxid in Methanol unter Rückfluß erhitzt. Es wird das
2-Nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon
vom F. 215 bis 216°C (Zers.) erhalten.

5

(b) Die in Stufe (a) erhaltene Verbindung wird mit
5-Aminopentanol in Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Es wird
das 2-(5-Hydroxypentylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-
4-pyrimidon erhalten, das gemäß Beispiel 5(c) in das
10 2-[5-(O-Isoureido)-pentylamino]-5-(6-methyl-3-pyridyl-
methyl)-4-pyrimidon überführt wird.

Beispiel 12

S-Methylisothioharnstoff wird mit 5-Aminopentanol und
15 Natriumhydrid in Tetrahydrofuran zum O-(5-Aminopentyl)-
isoharnstoff umgesetzt. Diese Verbindung wird mit
2-Nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon
in Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Es wird das 2-[5-(O-
Isoureido)-pentylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-
20 pyrimidon erhalten.

25

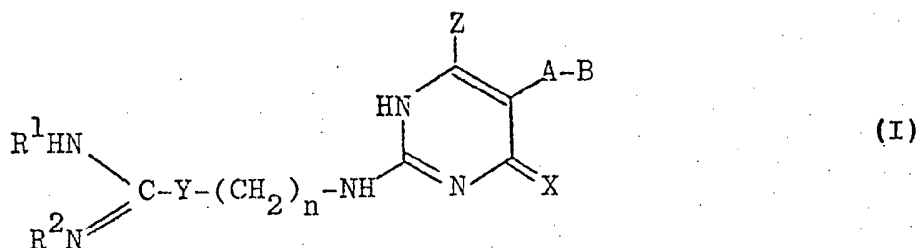
30

35

L

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R^1 und R^2 Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste bedeuten oder zusammen mit den beiden Stickstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dihydroimidazolyl- oder Tetrahydropyrimidyl-Gruppe bilden,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,

n eine ganze Zahl mit einem Wert von 3 bis 8 ist,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Z ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und A einen unverzweigten oder verzweigten C_{1-5} -Alkylrest oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

$-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$ bedeutet, wobei W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und die Summe von p und q den

Wert 1 bis 4 hat, und B entweder eine Methylgruppe,

einen C_{3-6} -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Halogenatome, Hydroxyl- oder Aminogruppen substituierten Heteroarylrest oder eine Naphthyl-, 5- oder 6-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl)- oder 4- oder

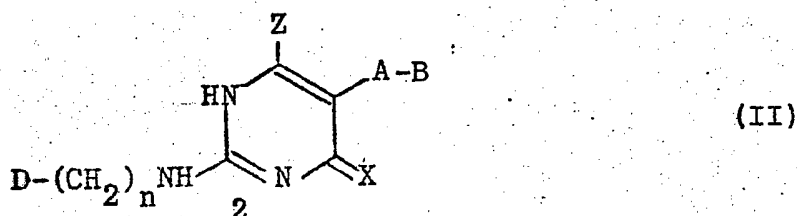
5-(1,3-Benzodioxolyl)-Gruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, niedere

Alkoxyreste, Halogenatome, Aryl-(nieder-alkoxy)-reste, Hydroxylgruppen, niedere Alkoxy-nieder-alkoxyreste,

Trifluormethylgruppen, Di-(nieder-alkyl)-aminogruppen,

Phenoxygruppen, Halogenphenoxygruppen, nieder-Alkoxyphenoxygruppen, Phenyl-, Halogenphenyl- oder nieder-

Alkoxyphenylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, oder sofern der Rest A eine Alkylengruppe ist, der Rest B auch ein Wasserstoffatom darstellt, und ihren Salzen mit Säuren, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der D die Gruppe HY- oder eine Abgangsgruppe ist, (a) wenn D die Gruppe HY- ist, mit einer Isothioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel III

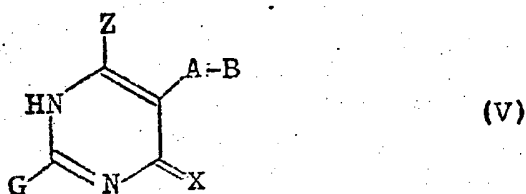


in der A einen niederen Alkylrest oder einen Aryl- (nieder-alkyl)-Rest darstellt, oder mit einem Cyanamid der allgemeinen Formel $\text{R}^1 \text{HNCN}$ oder einem Carbodiimid der allgemeinen Formel $\text{R}^1 \text{N}=\text{C}=\text{NR}^2$ umsetzt oder

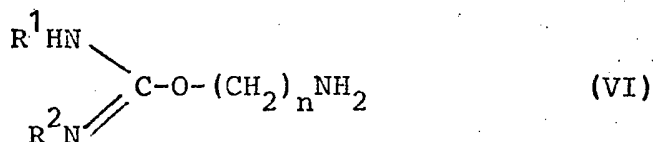
(b) wenn D eine Abgangsgruppe ist, mit einer Harnstoff- oder Thioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel IV



umsetzt, oder wenn Y ein Sauerstoffatom ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel V

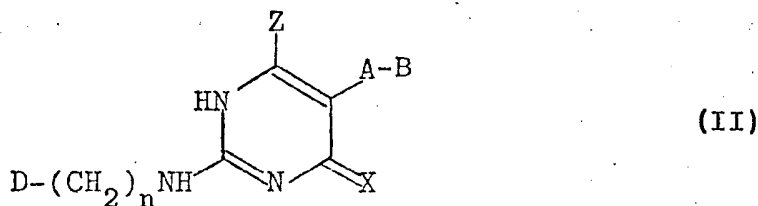


in der G einen niederen Alkylthioest, ein Chlor- oder Bromatom oder eine NO_2NH -Gruppe bedeutet, mit einer Isothioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel VI



umsetzt, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

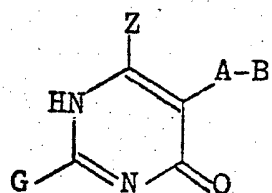


in der D ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, mit einem Thioharnstoffderivat der allgemeinen Formel IVa



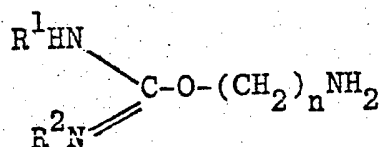
umsetzt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel Va



(Va)

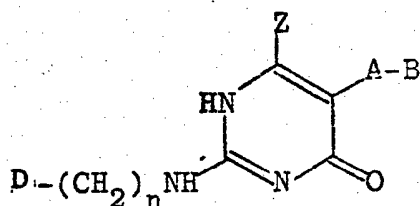
in der G eine NO_2NH -Gruppe darstellt, mit einer Isothioharnstoffverbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

umsetzt.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

in der D eine Hydroxylgruppe darstellt, mit einem Cyanamid der allgemeinen Formel R^1HNCN oder einem Carbo-diimid der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}^2$ umsetzt.

5. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II einsetzt, in der X ein Sauerstoffatom darstellt.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II einsetzt, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt.

- 1 7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 und R^2 Wasserstoffatome darstellen.
- 5 8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß Y ein Sauerstoffatom darstellt.
9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß n den Wert 5 oder 6 hat.
- 10 10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß B eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere niedere Alkylreste oder niedere Alkoxyreste substituierte Pyridylgruppe darstellt.
- 15 11. Verfahren nach Punkt 10, gekennzeichnet dadurch, daß B eine 3-Pyridyl-, 6-Methyl-3-pyridyl-, 5,6-Dimethyl-3-pyridyl- oder 6-Methoxy-3-pyridylgruppe darstellt.
- 20 12. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 11, gekennzeichnet dadurch, daß A eine Methylengruppe darstellt.

25

30

35

L