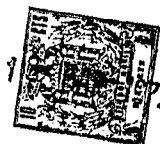


384676



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6251/B./I.

3700/RA/HW

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C.07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

Memoria Descriptiva

sobre:

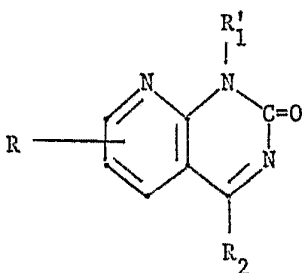
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,2-DIHIIDROPIRIDO
/2,3-d/PIRIMIDIN-2-ONAS.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

Esta invención se relaciona un proce-
dimiento para la obtención de 1,2-dihidropirido(2,3-d)
pirimidin-2-onas.

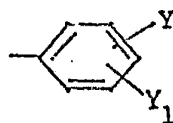
5. La presente invención proporciona
compuestos de fórmula I.

384676



I

en donde R_1 significa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 miembros en el anillo, o el radical alilo, metalilo o propargilo, excepto que no puede significar un grupo alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, y R_2 significa el radical fenilo, o un radical fenilo substituido de fórmula II,



II

5

10

en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, e

Y_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

15

384676



R significa un radical de fórmula IIa,

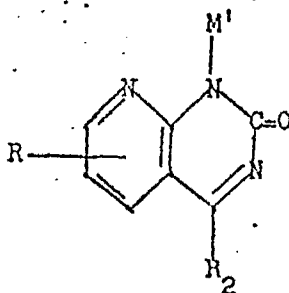


IIa

en donde Z y Z₁ pueden ser iguales o diferentes, y cada una
 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o
 bromo, o un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de
 carbono.

5

La invención también proporciona procedimientos para la
 producción de compuestos de fórmula I, caracterizados porque
 mediante reacción de un compuesto de fórmula III,



III

en donde R y R₂ tienen los significados arriba indicados, y

10

M¹ significa un átomo de metal alcalino,

con un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde R₁ tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

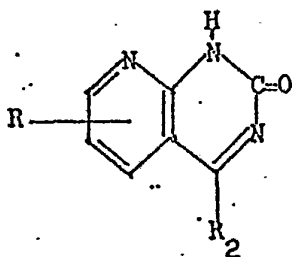


384676

El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y a una temperatura de 10° a 100°C, preferentemente a aprox. temperatura ambiente. Entre los disolventes adecuados se incluyen dimetil-
5 acetamida, dietilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano. El compuesto de fórmula III preferentemente es una sal de sodio o de potasio, y el compuesto de fórmula IV preferentemente es un yoduro.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula III, empleados como materiales
10 iniciales en el procedimiento, pueden producirse tratando el compuesto correspondiente, no substituido en la posición 1, de fórmula VIII,



VIII-

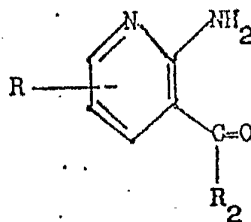
en donde R y R₂ tienen los significados arriba indicados, en forma de por sí conocida para la preparación de tales sales de
15 metal alcalino, por ejemplo con hidruro de sodio o un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido o metóxido de sodio o de potasio. La reacción puede efectuarse convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la



384676

reacción, por ejemplo dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o dioxano.

Los compuestos de fórmula VIII pueden producirse, por ejemplo, a partir de un compuesto de fórmula IX,



5 en donde R y R₂ tienen los significados arriba indicados, mediante reacción con un carbamato de alquilo C₁₋₅ a una temperatura de por lo menos 140°C.

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 140° a approx 220°C, preferentemente

10 160° a 180°C. La proporción molar del carbamato al compuesto de fórmula IX no es crítica. En los métodos preferidos en la práctica se emplea un exceso substancial del carbamato que también sirve como disolvente preferido para la reacción. Si se desea, pueden emplearse

15 alternativamente o adicionalmente otros disolventes orgánicos adecuados, de alto punto de ebullición, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. El carbamato especialmente preferido es el uretano. El período de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre

20 media hora y 10 horas, generalmente entre 1 y 4 horas. La ciclización con el carbamato se efectúa preferentemente en presencia de un ácido de Lewis como catalizador para la reacción. La cantidad de ácido de Lewis empleada preferentemente es entre aprcx. 5 % y 20 % basado sobre el peso del compuesto de fórmula IX en la mezcla de la

 reacción. El catalizador preferido es el cloruro de cinc.

384676



Los compuestos de fórmula IX son conocidos o pueden prepararse a partir de materiales conocidos mediante procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo por R.Littel et al., J.Med.Chem. 5, 722 (1965).

5 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente ejercen una actividad anti-inflamatoria como lo indica el ensayo de edema inducido por el carragen en ratas y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios. Una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox. 35 mg a aprox. 1000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 9 mg a aprox. 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada. o parentéricamente, por ejemplo en forma de suspensiones o soluciones inyectables.

15 Una formulación representativa es una tableta preparada mediante las técnicas convencionales de elaboración de tabletas y que contiene los ingredientes siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo	
20	1-isopropil-4,6-difenil-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ona	50
	Tragacanto	2
	Lactosa	39,5
	Almidón de maíz	5
25	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

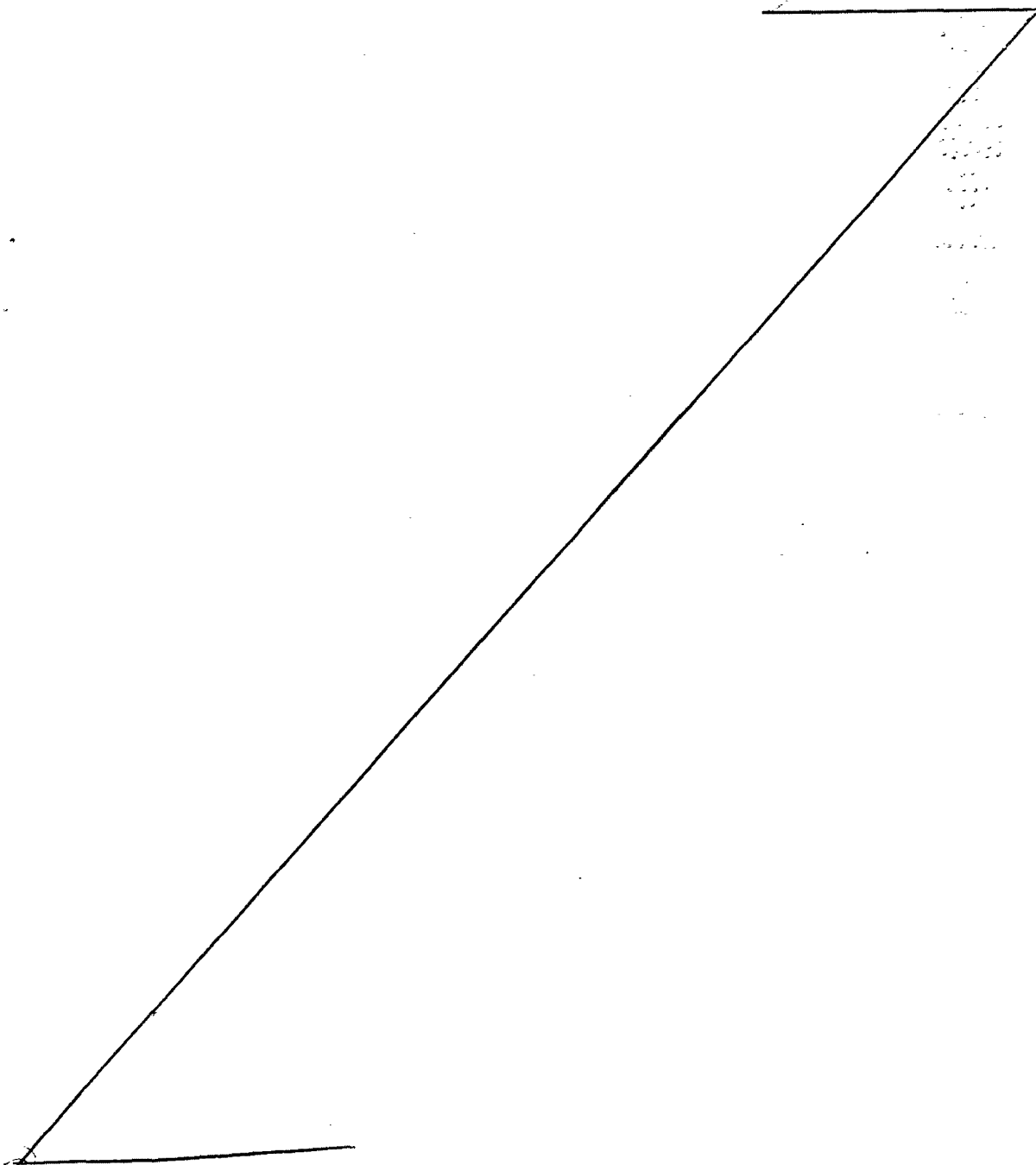
El compuesto preferido de fórmula I es 1-isopropil-4,6-difenil-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.



384676

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa en la presente Memoria significa métodos en uso actual o descritos en la literatura sobre la materia.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





600-6251/B/I

- 8 -
384676

EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4,6-difenil-1,2-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (procedimiento-a)]-

a) 4,6-Difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

Una mezcla de 6,6 g de 3-(2-amino-5-fenil)piridil-fenil-
5 cetona, 18,4 g de etilcarbamato y 500 mg de cloruro de cinc se
calienta a 210-220°C durante 45 minutos. La mezcla resultante se enfría,
fría, el residuo sólido resultante se trata con cloroformo caliente,
el material insoluble se separa mediante filtración. La solución de
cloroformo se extrae 3 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio
10 y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en cloruro de metileno
y se cristaliza del mismo para obtener el compuesto del título.

b) 1-Isopropil-4,6-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

A una suspensión de 2,7 g de 4,6-difenil-1,2-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona en 25 cc de dimetilacetamida se le
15 añaden 0,468 g de hidruro de sodio (al 57 % en aceite mineral).
Después de 5 minutos se forma un precipitado y se añaden 10 cc de
dimetilacetamida. Después de agitar durante 60 minutos a temperatura
ambiente, se añaden 1,9 cc de yoduro de isopropilo,
la mezcla se calienta a 50°C durante 2 horas y el precipitado
20 cristalino resultante se separa mediante filtración y se lava con
agua. El precipitado se recoge en cloruro de metileno, la solución se
seca sobre sulfato de sodio, se trata con carbón vegetal, se filtra y
se evapora en vacío. El residuo se disuelve en etilacetato/éter
dietílico/pentano y se cristaliza de esta mezcla para obtener el
25 compuesto del título con un P.F. de 145-148°C.

384676



EJEMPLO 2

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- 5 1-isopropil-6-(p-clorofenil)-4-fenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona;
- 1-isopropil-4-fenil-6-(3',4'-dimetoxifenil)-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.
- 1-isopropil-4,7-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-
- 10 ona.

EJEMPLO 3: 1-Metil-4,6-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (procedimiento-a)

a) 4,6-Difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

Una mezcla de 5 g de cetona [5-fenil-3-(2-amino)-

15 piridil]fenilica, 18 g de etilcarbamato y 500 mg de cloruro de cinc se calienta a 210-220°C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfría, se trata con cloroformo caliente y el material sólido se separa mediante filtración. La solución de cloroformo se extrae 2 veces con

agua, se seca y se evapora en vacío para obtener un aceite bruto de

20 4,6-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

b) 1-Metil-4,6-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

A una suspensión de 20 g de 4,6-difenil-1,2-dihidro-

pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona en 25 cc de dimetilacetamida se le

añaden 0,35 g de hidruro de sodio (al 57 % en aceite mineral). Se

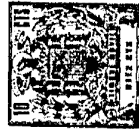
25 forma un precipitado y se añaden 10 cc de dimetilacetamida y la

mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se

añaden 1,4 cc de yoduro de metilo y la solución resultante se agita

durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden agua y hielo y el

- 10 -
384676



600-6251/B/I

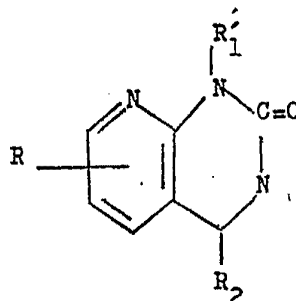
precipitado cristalino resultante se separa mediante filtración y se lava con agua. El precipitado se recoge en cloruro de metileno y la solución se seca, se trata con carbón vegetal, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza de etanol para obtener 1-metil-
5 4,6-difenil-1,2-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona.

384676



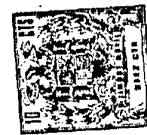
NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones
5. anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en norteamérica bajo los números y fechas siguientes:
10. 870.445 de 20 de Octubre de 1.969; 67.069 de 10 de Noviembre de 1.969; 42.538 de 1 de Junio de 1.970; 42.539 de 1 de Junio de 1.970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita una
15. Patente de Invención por 20 años en España sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 1,2-DIHIROPIRIDO /2,3-d/PIRIMIDIN-2-ONAS, caracterizándose por lo siguiente:
20. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,2-dihidropirido/2,3-d/pirimidin-2-onas, de fórmula I,



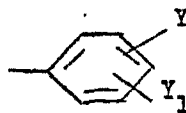
I

MCE



en donde R'_1 significa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 miembros en el anillo, o el radical alilo, metálico o propargílico excepto que no puede significar un grupo alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, y R'_2 significa el radical fenilo, o un radical fenilo sustituido de fórmula II;

5.

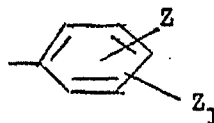


II

10.

en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, e Y_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y R significa un radical de fórmula IIa;

15.

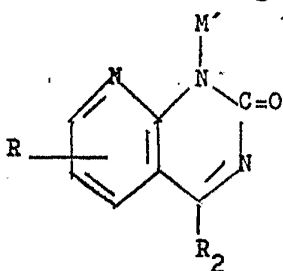


IIa

20.

en donde Z y Z_1 pueden ser iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III:

ME



III

en donde R y R₂ tienen los significados arriba indicados, y M' significa un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula IV,

5.



IV

en donde R₁ tiene el significado arriba indicado, y X significa un átomo de clor, bromo o yodo, preferentemente a una temperatura de 100 a 1000°C, con mayor preferencia a 200°C aproximadamente.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,2-dihidropirido/2,3-d/ pirimidin-2-onas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 MAR. 1973

MCE

SANDCZ A.G.

L. GOMEZ ACEBU Y MUÑOZ
Ingenieros de Camión y Camión