



385382

NUMERO 385.382

REC. 02. A61
K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE PIRI-
DONAS Y TIOPIRIDONAS SUSTITUIDAS".

Prioridad: de las solicitudes de patente estadounidense
nº. 876.058 del 12 de noviembre de 1969; y
nº. 45.547 del 11 de junio de 1970.

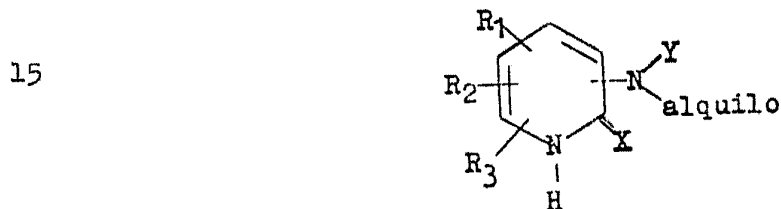
385382



1 Este invento se refiere a una nueva clase de
compuestos. Además, se refiere a una clase de compues
tos útiles en el tratamiento de la inflamación, que
también presentan potente actividad analgésica y anti
5 pirética. Más especialmente, el invento se refiere a
las piridonas y piridinotionas sustituidas con un
grupo amino.

Las nuevas piridonas anti-inflamatorias del in
vento tienen la siguiente fórmula estructural:

10 FORMULA I



20 donde Y puede ser hidrógeno, alquilo o acilo, tal co-
mo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc. y
benzoilo;
X puede ser oxígeno o azufre;

25



1 R₁, R₂ y R₃ pueden ser cada uno de ellos haloalquilo (pre-
feriblemente haloalquilo inferior como trifluormetilo,
etc.); alquiltio (preferiblemente alquil(inferior)tio co-
mo metiltio, etiltio, butiltio, pentiltio, etc.); alquilsul-
5 finilo (preferiblemente alquil(inferior)sulfinilo como me-
tilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, pentilsulfi-
nilo, etc.); alquilsulfonilo (preferiblemente alquil(infe-
rior)sulfonilo como metil-sulfonilo, etilsulfonilo, butil-
sulfonilo, etc.); hidroxil; sulfonamido; sulfo, carboxial-
10 quilo (preferiblemente carboxialquilo inferior como carbo-
ximetilo, carboxietilo, carboxibutilo, etc.); ciano, carbo-
xi; carboxialquilo; alcoxi (preferiblemente alcoxi infe-
rior como metoxi, etoxi, butoxi, etc.); alquilaminoalquilo
(preferiblemente alquil(inferior)aminoalquilo inferior co-
15 mo metilaminometilo, etc.); aminos N-cíclicas como morfo-
linilo, piperazinilo, piperidino y tiazolilo, etc.; carbo-
alcoxi (preferiblemente carboalcoxi inferior como carbome-
toxi, carbopropoxi, carbobutoxi, etc.); amino; alquilamino,
como etilamino, metilamino, etc. ; dialquilamino como dime-
20 tilamino, dietilamino, etilpropilamino, etc.; dialquilamino-
alquilo (preferiblemente dialquil(inferior)aminoalquilo
inferior como dimetilaminometilo, etc.); alcoxialquilo (pre-
feriblemente alcoxi(inferior)alquilo inferior como metoxi-
metilo, metoxietilo, etoxipropilo, etc.); ariltio como fe-
25 niltio; aralquiltio como benciltio; acilamino (preferible-

385382

25 MAY 1973

1 mente acil(inferior)amino como formilamino, acetilamino,
etc.); hidroxialquilo (preferiblemente hidroxialquilo in-
ferior como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo,
5 hidroxibutilo, etc.); acilo,(preferiblemente acilo infe-
rior como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.)e
incluido benzoilo ; alquenilo (preferiblemente alquenilo
inferior como vinilo, alilo, metililo, etc.); alquinilo
(preferiblemente alquinilo inferior como etinilo, propi-
nilo, metilbutinilo, etc.); alquilo (preferiblemente al-
10 quilo inferior como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.);
nitro; trialquilamino como trietilamino y metildietilami-
no; cicloalquilo (preferiblemente cicloalquilo inferior
como ciclopropilo, ciclobutilo, etc.); carbamoilo; carba-
moilo sustituido como N-mono- y di-alquil o aril-car-
15 bamoilo; hidrógeno, con la condición de que por lo menos
un grupo R debe ser distinto de hidrógeno; halógeno (Br,
Cl, F, I), con la condición de que si un solo grupo R es
halógeno, por lo menos otro grupo R debe ser distinto de
20 hidrógeno y alquilo.

20 Los compuestos del invento que son útiles en el
tratamiento de la inflamación y dolor y fiebre asociados
con ella, responden a las siguientes fórmulas estructura-
les:

25

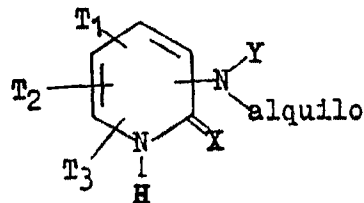
385382



1

FORMULA II

5



10

donde Y puede ser hidrógeno, alquilo o acilo como formilo, acetilo, propionilo, etc. y benzoilo;

X puede ser oxígeno o azufre;

15

T₁, T₂ y T₃ pueden ser cada uno de ellos haloalquilo (preferiblemente haloalquilo inferior como trifluormetilo, etc.); alquiltio (preferiblemente alquil(inferior)tio como metiltio, etiltio, butiltio, pentiltio, etc.); alquil-

20

sulfinilo (preferiblemente alquil(inferior)sulfinilo como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, pentilsulfinilo, etc.); alquilsulfonilo (preferiblemente alquil(inferior)sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.); hidroxilo; sulfonamido; sulfo; carboxi-

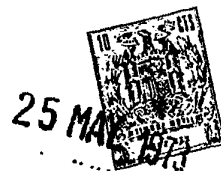
25

alquilo (preferiblemente carboxialquilo inferior como carboximetilo; carboxietilo, carboxibutilo, etc.); alcoxi

385382



1 (preferiblemente alcoxi inferior como metoxi, etoxi, bu-
toxi, etc.); alquilaminoalquilo (preferiblemente alquil-
(inferior)aminoalquilo inferior como metilaminometilo);
aminas N-cíclicas como morfolinilo, piperazinilo, piperi-
5 dino, etc.; carboalcoxi (preferiblemente carboalcoxi in-
ferior como carbometoxi, carbopropoxi, carbobutoxi, etc.);
amino; alquilamino como etilamino y metilamino, etc.; di-
alquilamino como dimetilamino, dietilamino, etilpropil-
amino, etc.; dialquilaminoalquilo (preferiblemente dial-
10 quil(inferior)aminoalquilo inferior como dimetilaminome-
tilo, etc.); alcoxialquilo (preferiblemente alcoxi (infe-
rior)alquilo inferior como metoximetilo, metoxietilo, eto-
xipropilo, etc.); ariltio como feniltio; aralquiltio como
benciltio; acilamino (preferiblemente acil(inferior)amino
15 como formilamino, acetilamino, etc.); hidroxialquilo (pre-
feriblemente hidroxialquilo inferior como hidroximetilo,
hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, etc.); acilo
(preferiblemente acilo inferior como formilo, acetilo, pro-
pionilo, butirilo, etc.) e incluido benzoilo; alquenilo
20 (preferiblemente alquenilo inferior como vinilo, alilo,
metalilo, etc.); alquinilo (preferiblemente alquinilo in-
ferior como etinilo, propinilo, metilbutinilo, etc.); al-
quilo (preferiblemente alquilo inferior como metilo, eti-
25 lo, propilo, butilo, etc.); nitro; hidrógeno; halógeno



1 (cloro, bromo, yodo, flúor); trialquilamino como trietil-
 amino, metildietilamino, etc.; cicloalquilo (preferible-
 mente cicloalquilo inferior como ciclopropilo, ciclobutilo,
 etc.); carbamoilo; y carbamoilo sustituido como N-mo-
 5 no- y di-alquil y aril-carbamoilo.

En sus aspectos preferidos, este invento se re-
 fiere a la clase de compuestos de Fórmula I donde X
 es O; Y es hidrógeno o alquilo inferior y R_1 (T_1), R_2
 (T_2) y R_3 (T_3) son hidrógeno o alquilo inferior, sien-
 10 do alquilo inferior por lo menos uno de los grupos R_1
 (T_1), R_2 (T_2) y R_3 (T_3).

Son representativos de los compuestos del invento
 los siguientes:

3-dimetilamino-5-metil-2 [1H]-piridona
 15 3-dimetilamino-4-metil-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-4,5-dimetil-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-4-etil-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-5-metil-6-etil-2 [1H]-piridona
 20 3-butilamino-5-metil-2 [1H]-piridona
 5-metil-3-metilamino-2 [1H]-piridona
 4,5,6-trimetil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 3,4-dimetil-5-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona
 25 5-dimetilamino-3-metil-2 [1H]-piridona

385382



- 1 4,6-dimetil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
3-dietilamino-5-metil-2 [1H]-piridona
5-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2 [1H]-piridona
- 5 4-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetil-amino-6-terc-butil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metil-6-isopropil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5,6-dimetil-2-piridinotona
3-dimetilamino-5-etil-2 [1H]-piridona
- 10 3-dimetilamino-5-terc-butil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-6-sec-butil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-etil-4-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-etil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona
- 15 3-dimetilamino-5-metil-6-etil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-trifluormetil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-6-isobutil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-trifluor-metil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-1,5-dimetil-2 [1H]-piridona
- 20 3-dimetilamino-1,5-dimetil-6-etil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metoxi-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-hidroximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metoximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-etoximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
- 25 3-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona

385382



- 1 3-dimetilamino-6-metil-5-flúor-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-6-metil-5-cloro-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-4-etil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metil-6-(1-metoxi-1-etil)-2 [1H]-piridona
- 5 3-dimetilamino-5-isopropil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-6-metil-5-acetil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metiltio-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metilsulfinil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-metilsulfonil-6-metil-2 [1H]-piridona
- 10 3-dimetilamino-6-etil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-flúor-2- [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-(1-hidroxi-1-etil)-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-dimetilsulfamil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-dietilsulfamil-2 [1H]-piridona
- 15 3-dimetilamino-1-metil-5-dimetilsulfamil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-1-metil-5-dietilsulfamil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-sulfonamido-6-metil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-5-sulfonamido-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-metil-6-etil-2 [1H]-piridona
- 20 3-metilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-trifluormetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-1-metil-5-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-flúor-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-metiltio-6-metil-2 [1H]-piridona
- 25 3-metilamino-5-metilsulfinil-6-metil-2 [1H]-piridona

385382



- 1 3-metilamino-5-metilsulfonil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-hidroximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-metoximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-etoximetil-6-metil-2 [1H]-piridona
5 3-metilamino-5-metoxi-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-etil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-acetil-6-metil-2 [1H]-piridona
3-metilamino-5-(1-hidroxi-1-etil)-6-metil-2 [1H]-piridona
5-dimetilamino-3,4-dimetil-2 [1H]-piridona
10 5-dimetilamino-4-metil-2 [1H]-piridona.

Otras realizaciones adicionales pero no limitativas dentro del alcance del invento son:

- 5-cloro-3-dimetilamino-4,6-dimetil-2 [1H]-piridona
yoduro de 4-metil-3-trimetilamonio-2 [1H]-piridona
15 6-metil-3-N-morfolino-2 [1H]-piridona
5-cloro-3-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona
6-metil-3-trifluormetil-5-dimetilamino-2 [1H]-piridona
3-acetil-5-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona
3 α -hidroxietil-5-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona
20 6-metil-5-dimetilamino-3-vinil-2 [1H]-piridona
4-terc-butil-5-ciano-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
5,6-dimetoxi-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
5-hidroximetil-6-etil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
25 6-hidroximetil-5-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona



- 1 6-metoxi-5-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 3-metilamino-5-metiltio-6-terc-butil-2 [1H]-piridona
 5-metilsulfínil-4-etil-3-metilamino-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-6-etil-5-nitro-2 [1H]-piridona
- 5 5-metoxi-6-metil-1,3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 5-carbamil-4-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 5-flúor-6-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 4-terc-butil-1-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 5-terc-butil-3-metilamino-1-fenil-2 [1H]-piridona
- 10 5-etil-6-metil-1-alil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 5-etil-3-dimetilamino-1-tetrahidropiránil-2 [1H]-piridona
 3-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona-5-sulfonamida
 3-dimetilamino-5-etil-2-metoxipiridina
 3-dimetilamino-5,6-dimetil-2-piridinotona
- 15 6-benciltio-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
 4-carboximetil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona.

Las piridonas y piridinas sustituidas del invento poseen un alto grado de actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Son valiosas en el tratamiento de los trastornos artríticos y dermatológicos o condiciones similares que responden a las drogas anti-inflamatorias. En general, están indicadas para una amplia variedad de condiciones cuando se manifiestan uno o más de los síntomas de inflamación, fiebre y dolor. Dentro de esta categoría están incluidas las enfermedades como artritis reumatoide,

385382

25



1 ostecartritis, gota, artritis infecciosa y fiebre reumática. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos del invento también poseen un grado útil de actividad analgésica y antipirética.

5 Para estos fines, los compuestos del invento pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación en atomizaciones o por vía rectal, en formulaciones que contienen vehículos, coadyuvantes y
10 excipientes convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. El término parenteral en el sentido utilizado aquí incluye las inyecciones subcutáneas y las técnicas de inyección intravenosa, intramuscular o intraster-
15 nal o de infusión. Además del tratamiento de los animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, perros, gatos, etc., los compuestos del invento son efectivos en el tratamiento de los seres humanos.

 Las composiciones farmacéuticas que contienen el
20 ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso
25 oral pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas



1 y estas composiciones pueden contener uno o más agentes
seleccionados entre el grupo formado por agentes edulco-
rantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agen-
tes preservativos con objeto de proporcionar una prepara-
5 ción farmacéuticamente elegante y agradable al paladar.
Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla
con excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables
que son adecuados para la manufactura de tabletas. Estos
excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes
10 como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfa-
to cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desin-
tegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico;
agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o go-
ma arábica y agentes lubricantes, por ejemplo estearato
15 magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden
estar sin recubrir o pueden estar recubiertas por técnicas
conocidas para retrasar la desintegración y absorción en
el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una
acción prolongada durante un largo periodo de tiempo. Por
20 ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal
como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo
o una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden
25 ser presentadas como cápsulas de gelatina duras en las

385382



1 que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio
5 oleoso, por ejemplo aceite de aráquida, aceite de cacahuet, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la
10 manufactura de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-
15 oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano.
20
25



1 Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno
o más preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de
etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o
más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes,
5 como sacarosa, sacarina o ciclamato sódico o cálcico.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas
suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal,
por ejemplo aceite de aráquida, aceite de oliva, aceite
de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral como
10 parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden conte-
ner un agente espesador como cera de abeja, parafina dura o
alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes,
como los citados anteriormente, y agentes saborizantes
para proporcionar una preparación oral de sabor agradable.
15 Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la
adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para
la preparación de una suspensión acuosa por adición de
agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un
20 agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno
o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectan-
tes y los agentes suspensores adecuados están ilustrados
por los mencionados anteriormente. También pueden encon-
trarse presentes otros excipientes adicionales, por ejem-
25 plo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

385382



1 Las composiciones farmacéuticas del invento tam-
bién pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite
en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por
ejemplo aceite de oliva o aceite de aráquida, o un acei-
5 te mineral, por ejemplo parafina líquida o mezcla de és-
tos. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas
naturales, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto,
fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de semilla de
soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos
10 grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de
sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres
parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de
polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden con-
15 tener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y
elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes,
por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formula-
ciones también pueden contener un demulgente, un preser-
vativo y agentes saborizantes y colorantes. Las composi-
20 ciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una
preparación inyectable estéril, por ejemplo como suspen-
sión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspen-
sión puede ser formulada de acuerdo con las técnicas co-
nocidas utilizando los agentes dispersantes o humectantes
y los agentes suspensores adecuados que han sido mencio-
25 nados antes. La preparación inyectable estéril también

385382



1 puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en
un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente acep-
table, por ejemplo una solución en 1:3-butanodiol. Entre
5 los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser em-
pleados se encuentran el agua, la solución de Ringer y so-
lución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean
convencionalmente aceites estériles fijados como medio
disolvente o suspensor. Para este fin, puede emplearse
cualquier aceite fijado blando incluidos los monoglicé-
10 dos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos
como el ácido oléico encuentran aplicación en la prepara-
ción de inyectables.

Los compuestos de este invento también pueden ser
administrados en forma de supositorios para la administra-
15 ción rectal de la droga. Las composiciones pueden ser pre-
paradas mezclando la droga con un excipiente no irritante
adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero
líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se
funde en el recto para liberar la droga. Estos materiales
20 son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos,
jaleas, soluciones o suspensiones, etc., conteniendo los
agentes anti-inflamatorios.

Unos niveles de dosificación del orden de 10 mg
25 a 7 g diarios son útiles en el tratamiento de los estados

385382



1 antes indicados. Por ejemplo, la inflamación es tratada
 efectivamente y se manifiesta actividad antipirética y
 analgésica mediante la administración de alrededor de
5 0,3 a 100 mg del compuesto por kilogramo de peso corpo-
 ral y por día. Ventajosamente, desde alrededor de 2 mg
 a 50 mg por kilogramo de peso corporal y especialmente
 desde alrededor de 4 mg a 20 mg/kg por día producen resul-
 tados altamente eficaces.

10 La cantidad de ingrediente activo que puede ser
 combinada con los materiales de vehículo para producir
 una forma de dosificación única variará con el huésped
 tratado y con el modo particular de administración. Por
 ejemplo, una formulación destinada a la administración
15 oral de seres humanos puede contener de 5 mg a 5 g de
 agente activo formulado con una cantidad apropiada y con-
 veniente de material vehículo que puede variar entre 5 y
 95 % aproximadamente de la composición total. Las formas
 de unidad de dosificación contendrán generalmente entre
 unos 25 mg y 500 mg de ingrediente activo.

20 Sin embargo, debe entenderse que el nivel de do-
 sis específico para cualquier paciente particular depende-
 rá de diversos factores entre los que se encuentran la
 actividad del compuesto específico empleado, la edad, pe-
 so corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiem-
25 po de administración, ruta de administración, velocidad

385382



1 de excreción, combinación de drogas y gravedad de la enfermedad particular bajo terapia.

5 Un método conveniente para la preparación de los compuestos del invento, ilustrado en el Diagrama de Flujo I implica, en general, la oxidación de una piridina (A) al correspondiente N-óxido (F). El N-óxido puede ser convertido en la 2-[1H]-piridona calentando con un anhídrido alcánico inferior o haluro inorgánico activo, lo que da lugar a la formación de la 2-aciloxi o 2-halo-piridina que por hidrólisis ácida, neutra o básica da la 2 [1H]-piridona (E). Por nitración de la piridona (E) se produce la correspondiente nitropiridona (D). La nitropiridona (D) puede ser preparada en forma alternativa por aminación de la piridina (A) para producir la aminopiridina (B). La aminopiridina (B) puede ser nitrada para producir una aminonitropiridina (C) que después es diazotada a la nitropiridona (D) o alternativamente la aminopiridina es convertida inicialmente en la piridona (E) y después nitrada para producir la nitropiridina (D). Por reducción de la nitropiridina (D) a la aminopiridona (H), seguido de alquilación de la amina, se consigue la preparación de la alquilaminopiridona (G) del invento. El experto en la técnica observará que las piridonas pueden ser convertidas fácilmente en las correspondientes tiopiridonas (I) por tratamiento con agentes como pentasulfuro de fósforo.

10

15

20

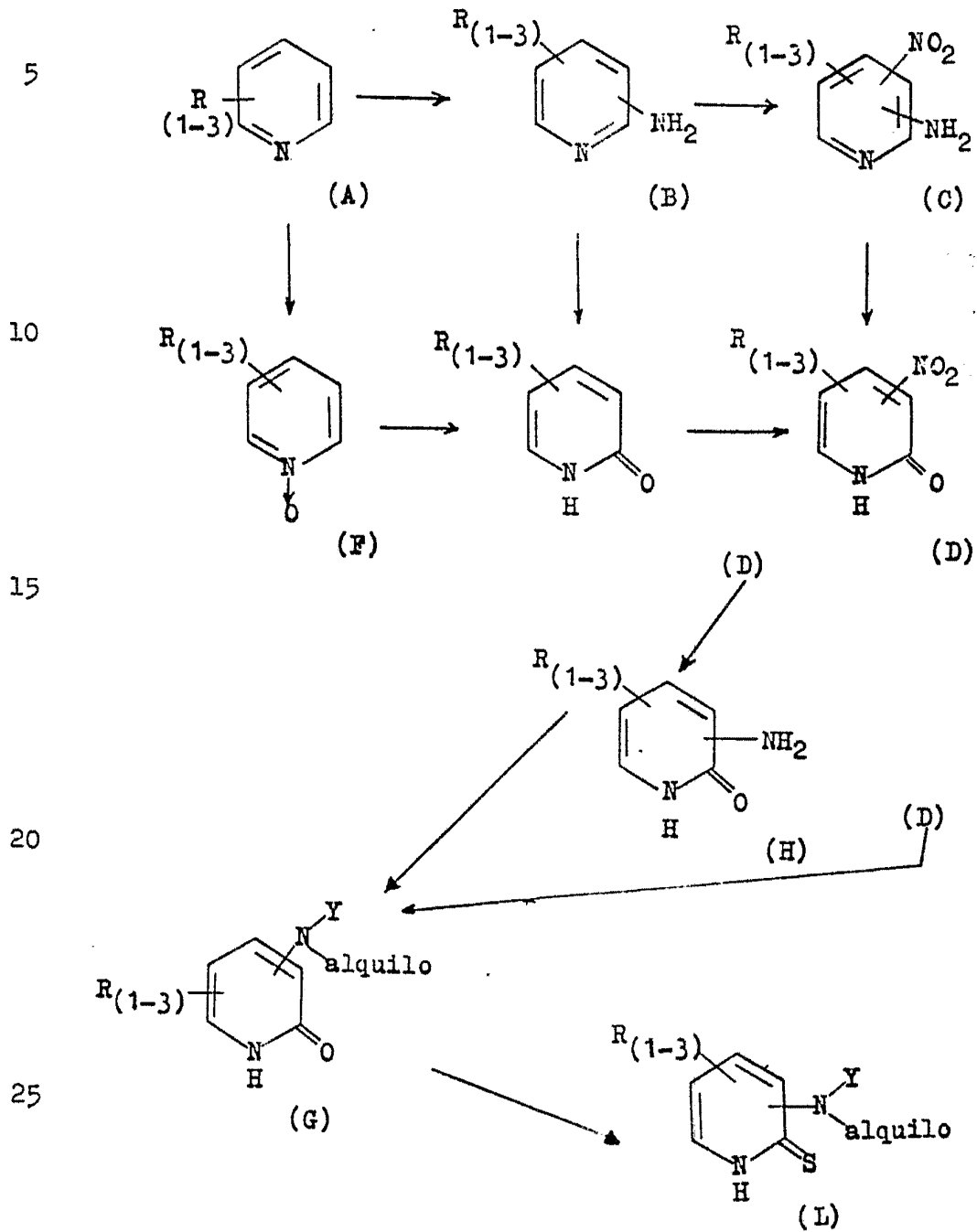
25

385382



1

DIAGRAMA DE FLUJO I





1 En los ejemplos siguientes, se presentan ilustra-
ciones no limitativas de los procedimientos de producción
de los compuestos del invento.

EJEMPLO 1

5 Preparación de 2-amino-4-terc-butilpiridina

10 A una suspensión agitada de sodamida recién prepa-
rada (procedente de 24 g de sodio) en 90 ml de dimetilani-
lina (preparada por el procedimiento de Organic Reactions,
Vol.I) se añaden 108 g (0,8 moles) de 4-terc-butilpiridina
y la mezcla resultante se calienta lentamente hasta unos
155°C. Cuando ha cedido notablemente el desprendimiento de
hidrógeno, se deja que la reacción continúe durante 5 ho-
ras y se enfría. Después la mezcla se descompone con 160 ml
15 de solución de hidróxido sódico al 5 %, se extrae con ben-
ceno y los extractos bencénicos se secan, se concentran a
vacío y el residuo oleoso se cristaliza fraccionadamente
en éter-éter de petróleo dando 2-amino-4-terc-butilpiridi-
na, p.f. 77-80°C (hexano).

20 Cuando se tratan en la forma descrita otras al-
quilpiridinas, como las etilpiridinas, las picolinas, pro-
pilpiridina, 3-terc-butilpiridina, 2,3-dimetilpiridina,
3,4-dimetilpiridina, 3,5,6-trimetilpiridina, 4,5,6-trime-
tilpiridina, las metil-etilpiridinas, 2-n-butilpiridina,
25 etc., se obtienen respectivamente las α -aminopiridinas co-

385382



1 rrespondientes.

Por ejemplo, cuando la 4-terc-butilpiridina se
sustituye por una cantidad equimolecular de las piridi-
nas de la siguiente Tabla I en el proceso de aminación
5 del Ejemplo 1, se obtienen las correspondientes amino-
piridinas de la Tabla II.

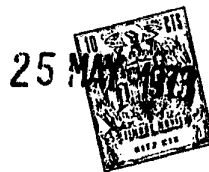
TABLA I - PIRIDINAS

5,6-dimetilpiridina
5-metil-6-etilpiridina
10 6-isobutilpiridina
6-metilpiridina
4-etilpiridina
5-isopropil-6-metilpiridina
6-etilpiridina
15 5-etil-6-metilpiridina

TABLA II - AMINOPIRIDINAS

2-amino-5,6-dimetilpiridina
2-amino-5-metil-6-etilpiridina
20 2-amino-6-isobutilpiridina
2-amino-6-metilpiridina
2-amino-4-etilpiridina
2-amino-5-isopropil-6-metilpiridina
2-amino-6-etilpiridina
25 2-amino-5-etil-6-metilpiridina.

385382



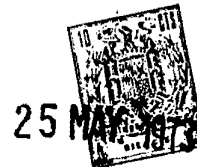
1 EJEMPLO 2

Preparación de 2-amino-4-terc-butil-3-nitropiridina

5 A una mezcla agitada y enfriada con hielo de 29 g (0,19 moles) de 2-amino-4-terc-butilpiridina del Ejemplo 1 en 120 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añaden 15,2 ml de ácido nítrico concentrado en 30 ml de ácido sulfúrico, a lo largo de 1,3 horas aproximadamente, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla a menos de 6°C. Después de calentar a la temperatura ambiente, 10 la mezcla se calienta lentamente a 92° y se mantiene durante 3 horas a esta temperatura. Después se enfría la mezcla, se agrega a 2 litros de hielo y se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado. El aceite obtenido se extrae con cloroformo, el cloroformo se separa a vacío y el 15 residuo se destila a vapor. Se recoge el destilado hasta que el calderín está vacío del isómero más volátil (alrededor de 14 litros). Por extracción del destilado con cloruro de metileno se obtiene un sólido amarillo cuyo RMN indica mejor que el isómero 3:1 el isómero 3-nitro, 20 es decir 2-amino-4-terc-butil-3-nitropiridina.

25 Por extracción del residuo del calderín con cloroformo se obtiene el isómero 5-nitro crudo que se purifica por cromatografía en columna. Alternativamente, el material crudo se disuelve en ácido sulfúrico diluido, se

385382



1 filtra y el filtrado se recoge para uso como tal.

5 Cuando se nitran en la forma descrita otras 2-aminopiridinas alquiladas, como 2-amino-6-etilpiridina, 2-amino-4,5- o 6-metilpiridinas, 2-amino-4-propilpiridina, 2-amino-4,5-dimetilpiridina, 2-amino-5,6-dimetilpiridina, 2-amino-4,5,6-trimetilpiridina, 2-amino-4,6-dimetil-5-etilpiridina, 2-amino-6-pentilpiridina, 2-amino-6-etil-5-propilpiridina, etc., se obtienen las correspondientes amino-nitro-alquilpiridinas.

10 Cuando se emplea 2-aminopiridina, se obtienen las nitro-piridilaminas.

15 La nitración de las aminopiridinas del Ejemplo 1 da lugar a la formación de la correspondiente aminonitropiridina. Por ejemplo, sustituyendo la 2-amino-4-terc-butilpiridina del procedimiento anterior por las aminopiridinas de la Tabla II, se obtienen respectivamente las siguientes aminonitropiridinas de la Tabla III:

TABLA III - AMINONITROPIRIDINAS

20 2-amino-3-nitro-5,6-dimetilpiridina
2-amino-3-nitro-5-metil-6-etilpiridina
2-amino-3-nitro-6-isobutilpiridina
2-amino-3-nitro-6-metilpiridina
2-amino-3-nitro-4-etilpiridina
25 2-amino-3-nitro-5-isopropil-6-metilpiridina
2-amino-3-nitro-6-etilpiridina

385382

25



1 2-amino-3-nitro-5-etil-6-metilpiridina
2-amino-3-nitro-4,5,6-trimetilpiridina.

EJEMPLO 3

Preparación de 4-terc-butil-3-nitro-2 [1H]-piridona

5 A una solución agitada de 6,2 g (0,032 moles) de
2-amino-4-terc-butil-3-nitropiridina del Ejemplo 2 en
una mezcla de 9 ml de ácido sulfúrico y 90 ml de agua
a 5°, se añade una solución acuosa concentrada de 2,4 g
(0,033 moles) de nitrito sódico, mientras se mantiene
10 la temperatura por debajo de 10°C mediante refrigeración
externa. Se deja que la mezcla se caliente a la tempera-
tura ambiente, se calienta a 45°, se enfría, se filtra
y el producto recogido se lava con agua y se seca dan-
do 4-terc-butil-3-nitro-2 [1H]-piridona cruda. Por re-
15 cristalización en éter-cloruro de metileno se obtiene
el material puro, p.f. 222-224,5°C.

Cuando la solución en ácido sulfúrico del isómero
5-nitro (Ejemplo 2) se utiliza en el caso anterior, se
obtiene 4-terc-butil-5-nitro-2 [1H]-piridona.

20 Cuando las nitro-aminopiridinas del Ejemplo 2 o
las aminopiridinas del Ejemplo 1 son diazotadas como en
el caso anterior, se obtienen las correspondientes al-
quil-nitropiridonas y alquilpiridonas.

25 Por ejemplo, la diazotación de las nitroaminopi-
ridinas de la Tabla III da lugar a la producción de las

385382



1 nitropiridonas de la Tabla IV.

TABLA IV - NITROPIRIDONAS

- 3-nitro-5,6-dimetilpiridona
3-nitro-5-metil-6-etilpiridona
5 3-nitro-6-isobutilpiridona
3-nitro-6-metilpiridona
3-nitro-4-etilpiridona
3-nitro-5-isopropil-6-metilpiridona
3-nitro-6-etilpiridona
10 3-nitro-5-etil-6-metilpiridona
3-nitro-5-metil-6-etilpiridona
3-nitro-4,5,6-trimetilpiridona.

EJEMPLO 4

Preparación de N-óxido de 4-terc-butilpiri-
dina

15 A una solución agitada de 27 g (0,2 moles) de 4-
terc-butilpiridina en 100 ml de ácido acético glacial
a 33°C, se añaden 25 ml de peróxido de hidrógeno acuoso
al 30 % y la mezcla resultante se calienta a unos
20 75°C. Se añaden 30 ml adicionales de peróxido al 30 %
y la mezcla de reacción se calienta durante la noche,
se enfría y se agrega bisulfito sódico sólido para des-
truir el exceso de peróxido. Después la mezcla se con-
centra a vacío hasta formar un residuo. A continuación
25 se añade cloroformo y la mezcla se agita con carbonato

385382



1 sódico anhidro hasta que se han neutralizado las últi-
mas trazas de ácido acético. Después se filtra la mez-
cla y la solución en cloroformo se concentra a vacío
hasta formar un aceite amarillo dorado que cristaliza
5 en un sólido céreo blanco higroscópico al permanecer en
reposo, identificado como N-óxido de 4-terc-butilpiridi-
na.

10 Cuando las alquilpiridinas de partida del Ejem-
plo 1 se tratan en la forma descrita, se obtienen los
correspondientes N-óxidos de alquilpiridina.

15 Por ejemplo, cuando se emplean en la reacción an-
terior las alquilpiridinas como las picolinas, 3-propil-
piridina, 3-terc-butilpiridina, 2,3-dimetilpiridina,
3,4-dimetilpiridina, 3,5,6-trimetilpiridina, 4,5,6-tri-
metilpiridina, las metiletilpiridinas, 2-n-butilpiridi-
na, 5-metilpiridina, 4-etil-5-flúorpiridina, 5-etil-6-
trifluormetilpiridina, etc., en lugar de la 4-terc-butil-
piridina, se obtienen los correspondientes N-óxidos.

EJEMPLO 5

20 Preparación de 4-terc-butil-2 [1H]-piridona

Una mezcla de 12 g (0,08 moles) del N-óxido de
4-terc-butilpiridina del Ejemplo 4 y 35 ml de anhídrido
acético se agita y se calienta a suave reflujo durante
18 horas, (atmósfera de nitrógeno). Después de enfriar,
25 la mezcla se agrega a 300 ml de hielo-agua. Después se

385382



1 añade bicarbonato sódico sólido para alcalinizar la mez-
cla y esta última se enfría y se filtra dando 4-terc-bu-
til-2 [1H]-piridona. Por extracción de las aguas madres
acuosas con cloroformo se obtiene producto adicional.
5 Por recristalización en acetona se obtiene un material
puro, p.f. 139-140,5°C.

 Como método alternativo de preparación de la pi-
ridona, se puede hacer reaccionar el N-óxido con cloruro
de sulfurilo (o su equivalente) para obtener la 2-cloro-
10 piridina. La hidrólisis del grupo cloro da la correspon-
diente piridona.

EJEMPLO 6

Preparación de 4-terc-butil-5-nitro-2 [1H]-pi-
ridona

15 A una solución agitada de 1,5 g. (0,01 moles) de la
4-terc-butilpiridona obtenida en el Ejemplo 5 en 15 ml
de ácido sulfúrico concentrado, a las temperaturas del
baño de hielo, se añaden gota a gota 0,9 ml (0,01 mo-
les) de ácido nítrico concentrado, a lo largo de 30 minu-
20 tos aproximadamente. Se deja que la solución se caliente
a la temperatura ambiente durante la noche y después se
agrega sobre 250 ml de agua de hielo, en pequeñas por-
ciones. Después se filtra la solución, se lava con agua
25 y se seca dando un sólido amarillo pálido. El RMN indica



1 una relación aproximadamente 4:1 de isómero 5-nitro a
3-nitro. Por recristalización en éter se obtiene la
4-terc-butil-5-nitro-2 [1H]-piridona, p.f. 140-144°C.

5 Cuando las piridonas de los Ejemplos 3 y 5 son
nitradas como en el caso anterior, se obtienen las co-
rrespondientes nitropiridonas.

Por ejemplo, sustituyendo la 4-terc-butilpiridona
en el procedimiento anterior por los siguientes compues-
tos:

10 5-metil-2-[1H]-piridona

4-etil-6-flúor-2 [1H]-piridona

dan respectivamente:

5-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona

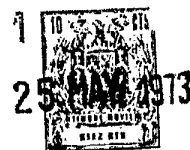
15 4-etil-5-nitro-6-flúor-2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 7

Preparación de 4-terc-butil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona

Una mezcla de 0,32 g (4,2 milimoles) de 4-terc-bu-
til-3-nitro-2 [1H]-piridona, 6 ml de ácido acético glacial,
20 48 ml de metanol, 2,6 ml de solución de formaldehído al
37 % y un cuarto de cucharadita de níquel Raney, se hace
reaccionar en una atmósfera de hidrógeno a 40 psi (2,8
kg/cm²), a la temperatura ambiente, hasta que se ha ab-
sorbido una cantidad de hidrógeno ligeramente superior a
25 la teórica. Después de filtrar, se añade un ligero exce-
so de bicarbonato sódico sólido y la mezcla se agita y

385382



1 se concentra a vacío hasta formar una costra sólida. Des-
pués se extrae el residuo con cloroformo y los extractos
en cloroformo se secan, se filtran y se concentran a
vacío dando un producto crudo. Por recristalización en
5 acetona se obtiene 4-terc-butil-3-diaetilamino-2 [1H]-
piridona, p.f. 173-177,5°C.

Cuando se tratan las nitropiridonas de los Ejem-
plos 3 y 6 y las 3,4,5 y 6-nitro-2 [1H]-piridonas en la
forma antes descrita, se obtienen las correspondientes
10 dimetilaminopiridonas.

Por ejemplo, el tratamiento de las nitropiri-
donas de la Tabla IV por el procedimiento del Ejemplo 7
da lugar a la producción de las aminopiridonas de la
15 Tabla V.

TABLA V

3-dimetilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona, p.f. 185-189°C

3-dimetilamino-5-metil-6-etil-2 [1H]-piridona, p.f. 168-
170°C.

20 3-dimetilamino-6-isobutil-2 [1H]-piridona, p.f. 108-109°C

3-dimetilamino-6-metil-2 [1H]-piridona, p.f. 118,5-120°C

3-dimetilamino-4-etil-2 [1H]-piridona, p.f. 155-157°C

3-dimetilamino-5-isopropil-6-metil-2 [1H]-piridona, p.f.
117-122°C.

25 3-dimetilamino-6-etil-2- [1H]-piridona, p.f. 84-87°C

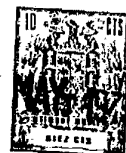
3-dimetilamino-5-etil-6-metil-2 [1H]-piridona



- 1 3-dimetilamino-5-metil-2 [1H]-piridona, p.f. 118,5-120°C
3-dimetilamino-4,5,6-dimetil-2 [1H]-piridona, p.f. 205-
209°C.
- 5 3-dimetilamino-5-etil-2 [1H]-piridona
3-dimetilamino-4-metil-2 [1H]-piridona, p.f. 119-121°C
3-dietilamino-6-metil-2 [1H]-piridona, p.f. 133-136°C
3-dimetilamino-2 [1H]-piridona, p.f. 134-135°C
3,4-dimetil-5-dimetilamino-2 [1H]-piridona, p.f. 155-157°C
4-metil-5-dimetilamino-2 [1H]-piridona, p.f. 128-131°C.
- 10 Cuando se emplea acetaldehído en lugar de formaldehído en la mezcla de reacción anterior, se obtiene la correspondiente dietilamino-2 [1H]-piridona. Además, el experto en la técnica observará que pueden utilizarse otros catalizadores, como paladio sobre carbón, en lugar de níquel Raney.
- 15 Cuando se emplea una cantidad limitada de aldehído, por ejemplo 1 equivalente de formaldehído, y la mezcla se cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene el correspondiente compuesto monometilamínico. Por ejemplo,
- 20 5-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona da 5-metil-3-metilamino-2 [1H]-piridona, (p.f. 136-140°C) de acuerdo con el procedimiento anterior, utilizando solución de formaldehído. En consecuencia, las siguientes piridonas pueden ser preparadas por este procedimiento:
- 25 3-metilamino-5-metil-6-etil-2 [1H]-piridona, p.f. 182-184°C,

385382

25



1 3-metilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona, p.f. 207-210°C,
3-metilamino-1,5-dimetil-2 [1H] piridona,
3-metilamino-5-etil-6-metil-2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 8

5 Preparación de 3-amino-4-metil-2 [1H]-piridona

Una mezcla de 1,5 g (0,01 moles) de 4-metil-3-ni-
tro-2 [1H]-piridona, 75 ml de metanol y 1/4 de cuchara-
dita de níquel Raney se hace reaccionar en atmósfera de
10 hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la temperatura am-
biente hasta que se completa la absorción de hidrógeno.
La mezcla se filtra bajo nitrógeno y se concentra a va-
cío hasta formar una costra oleosa. Después de recoger
en cloroformo y filtrar, se añade benceno a la mezcla y
se elimina el cloroformo por ebullición. La solución ben-
15 cénica se precipita fraccionadamente con éter de petró-
leo dando 3-amino-4-metil-2 [1H]-piridona, p.f. 140-
140,5°C.

En lugar de níquel puede emplearse paladio sobre
20 carbón en el procedimiento anterior.

Cuando las nitropiridonas de los Ejemplos 3 y 6
se reducen en la forma descrita, se obtienen las corres-
pondientes aminopiridonas.

EJEMPLO 9.

25 Preparación de 3-n-butilamino-6-metil-2-[1H]-piridona

Una mezcla de 1,54 g (0,01 moles) de 6-metil-3-ni-

385382



1 tro-2 [1H]-piridona, 1,0 ml (0,011 moles) de butilaldehi-
do, 100 ml de metanol, 0,3 g de paladio al 5 % en car-
bón y 0,001 ml de ácido sulfúrico, se hace reaccionar en
5 una atmósfera de hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²) mien-
tras se calienta lentamente hasta 70°C. Cuando cesa la
absorción de hidrógeno, se enfría la mezcla, se filtra
y se añade bicarbonato sódico para neutralizar el áci-
do sulfúrico. La mezcla se concentra a vacío hasta for-
10 mar un sólido, se extrae con cloruro de metileno y los
extractos se secan y se concentran hasta volumen reduci-
do. Después se enfría la mezcla y se filtra dando 3-r-
butilamino-6-metil-2[1H]-piridona. Por recristalización
en metanol se obtiene un material analíticamente puro
15 que funde a 156-157,5°C.

EJEMPLO 10

Preparación de 6-metil-3-N-morfolino-2 [1H]-piridona

Una mezcla agitada y cubierta con nitrógeno de
2,5 g (0,02 moles) de 3-amino-6-metil-2 [1H]-piridona,
20 250 ml de N-metilpirrolidona y 10 g de carbonato cálcico
anhidro, se trata con 2,4 ml (0,02 moles) de éter
bis-(bromoetilico) y la mezcla se calienta durante 2 ho-
ras a 160°C. La mezcla se mantiene a 156-168°C durante
24 horas, se filtra en caliente, se enfría y el filtra-
do se concentra a vacío. El residuo se reparte entre
25 cloroformo y agua, se seca la capa de cloroformo, se

385382



1 filtra y se concentra a vacío hasta formar un sólido. Después el sólido se tritura con éter, se filtra y se recristaliza en metanol dando 6-metil-3-N-morfolino-2[1H]-piridona, p.f. 205-206,5°C.

5 Cuando en el procedimiento anterior se utilizan otros compuestos dihalogenados, como 1,5-dibromopentano, 1,4-dibromobutano, N-metil-bis(β-cloroetil)amina, etc., en lugar del éter bis(bromoetílico), se obtiene la correspondiente amina cíclica.

10 Cuando se utilizan en el caso anterior haluros de alquilo de cadena larga, como bromuro de butilo, bromuro de hexilo, etc., se obtiene la correspondiente amina monoalquilada, como 3-n-butilamino-6-metilpiridona, etc.

15 Cuando se emplean las aminopiridonas del Ejemplo 8 en lugar de la 3-amino-6-metilpiridona en el ejemplo anterior, se obtienen las correspondientes alquilaminopiridonas.

EJEMPLO 11

Preparación de 3-nitro-5-trifluorometil-2[1H]-piridona

20 A. Se calienta suavemente durante toda la noche, en el cono de vapor, una mezcla de 6,0 g de 3-nitro-5-carboxi-2[1H]-piridona, 17 g de pentacloruro de fósforo y 50 ml de oxiclорuro de fósforo. El oxiclорuro de fósforo en exceso se separa a vacío, se agrega el residuo
25 sobre agua, se agita durante la noche y se filtra dando ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico crudo.



1973

385382

1 B. Una mezcla de 6 g del ácido anterior, 20 g de tetrafluoruro de azufre y 4 g de fluoruro de hidrógeno se calienta a 100°C durante 17 horas en una bomba de
5 se enfría, se evacúa hasta dejar un residuo y el residuo se reparte entre solución fría de hidróxido sódico 2,5 N y cloroformo; se separa la capa de cloroformo y este último se elimina a vacío dando la 2-cloro-3-nitro-
10 5-trifluorometilpiridina cruda que después se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice o por destilación.

15 C. Una mezcla agitada de 0,02 moles de la 2-cloropiridina anterior, 0,021 moles de acetato de plata y 35 ml de ácido acético se calienta suavemente a reflujo durante 75 horas, se filtra en caliente y se añaden 5 ml de agua. Después se calienta la mezcla en el cono de vapor durante 2 horas para hidrolizar el intermedio 2-acetoxi y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía a continuación en una columna de gel de sílice empleando como eluyente un sistema de metanol-cloruro de metileno (0-15 % de metanol en volumen/volumen)
20 para dar 3-nitro-5-trifluorometil-2 [1H]-piridona.

25 La conversión a los compuestos de aminopiridona del invento se efectúa de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 7.

385382



1

EJEMPLO 12

Preparación de 3-flúor-4-metil-2 [1H]-piridona

5

A. La 3-flúor-4-metilpiridina se convierte en el N-óxido por el procedimiento del Ejemplo 4, con rendimiento cuantitativo (p.f. 139-141,5°C).

10

B. A 25 ml de cloruro de sulfurilo, agitado y enfriado con hielo, se añaden 2,5 g de N-óxido de 3-flúor-4-metilpiridina, en pequeñas porciones. Se produce la disolución, seguida de rápida precipitación de un sólido amarillo. Se deja calentar la mezcla a la temperatura ambiente y después se refluje durante 3 horas. Se enfría la mezcla, se agrega sobre 200 g de hielo y se alcaliniza la mezcla con hidróxido amónico. Después de extraer con éter, los extractos etéreos se secan y se concentran hasta formar un aceite que se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando un sistema de éter-éter de petróleo (0-20 % en volumen/volumen) para dar 2-cloro-3-flúor-4-metilpiridina y el isómero 6-cloro. En lugar de cloruro de sulfurilo puede emplearse oxiclорuro de fósforo en la reacción anterior.

15

20

C. Cuando la 2-cloropiridina anterior se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 11 C, se obtiene 3-flúor-4-metil-2 [1H]-piridona. El isómero 5-flúor se obtiene a partir de la 6-cloropiridina.

25

La conversión a las aminopiridonas del invento se

385382



1 efectúa por los procedimientos de los Ejemplos 6 y 7.

EJEMPLO 13

Preparación de 5-metoxi-1,6-dimetil-3-nitro-2 [1H]-piridona

5 Una mezcla de 0,03 moles de 5-bromo-1,6-dimetil-3-nitro-2 [1H]-piridona, 0,03 moles de metóxido sódico y metanol se calienta durante 8 horas a 150°C en un tubo sellado y después se enfría. La mezcla se acidula ligeramente, se concentra a vacío y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice empleando como elu-
10 yente un sistema de metanol-cloruro de metileno (0-20 % de metanol en volumen/volumen) dando 5-metoxi-1,6-dimetil-3-nitro-2 [1H]-piridona.

15 Cuando el metóxido sódico se sustituye por otros alcóxidos en la reacción anterior, se obtiene la correspondiente alcoxipiridona.

La reducción de acuerdo con los Ejemplos 7 y 9 da el correspondiente compuesto alquilamínico.

EJEMPLO 14

Preparación de 5-carbamil-4-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona

20 Se añaden en pequeñas porciones 0,02 moles de 5-ciano-4-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona a 25 ml de ácido sulfúrico agitado y frío, se agita durante 1 hora después de haberse conseguido la disolución, se agrega la mezcla sobre hielo machacado, se filtra, se lava bien
25 con agua y se seca para dar γ -carbamil-4-metil-3-nitro-

385382



1 2 [1H]-piridona.

Los compuestos del invento pueden ser obtenidos después por los procedimientos de los Ejemplos 7 & 9.

EJEMPLO 15

5 Preparación de 4-terc-butil-1-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona

A una mezcla agitada y enfriada con hielo de 0,02 moles de 4-terc-butil-3-nitro-2 [1H]-piridona en 80 ml de dimetilformamida (atmósfera de nitrógeno) se añaden 0,02 moles de dispersión de hidruro sódico y la mezcla se agita en frío hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y la formación de sal es completa. Después se añaden 0,022 moles de yoduro de metilo a la mezcla salina agitada, en porciones en la forma necesaria para mantener la temperatura por debajo de 10°C. A continuación se deja calentar la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche, se agrega sobre 200 ml de agua de hielo y se extrae con cloroformo. Los extractos en cloroformo se lavan con agua, se secan y después se concentran hasta formar un residuo. Por cromatografía en gel de sílice se obtiene 4-terc-butil-1-metil-3-nitro-2 [1H]-piridona pura.

Empleando el procedimiento anterior, se obtiene la 1,5-dimetil-3-nitro-2 [1H]-piridona que forma la 1,5-dimetil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona (p.f. 277-279°C, sal de ácido 1,5-naftilendisulfónico) cuando se metila reductivamente de acuerdo con el Ejemplo 7.

1 Cuando las piridonas preparadas en los ejemplos anteriores se hacen reaccionar por el procedimiento del Ejemplo 15, se obtienen las correspondientes 1-metilpiridonas.

5 Cuando en lugar de yoduro de metilo se emplean en los ejemplos anteriores los bromuros de etilo, propilo, butilo, metililo, 2-cloroalilo, propargilo, bencilo, bencilo sustituido, fenetilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, cinamilo, tenilo, furfurilo, tenilo y furfurilo sustituidos, como 5-metil-tenilo y 4,5-dietilfurfurilo, piridilo y piridil-sustituido-metilo (así como los yoduros o cloruros), se obtiene la correspondiente piridona N-sustituída. La conversión a la aminopiridona correspondiente se efectúa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7.

15 Cuando se emplea bromoacetato de metilo o cuando se utiliza ácido bromoacético o cloroacético en el proceso con hidróxido potásico etanólico a reflujo, se obtiene el correspondiente ácido o éster N-acético. El uso de un haluro de dialquilaminoalquilo en el procedimiento anterior da lugar a la producción de la correspondiente N-dialquilaminoalquil-piridona.

20 B. A la sal se añaden 0,03 moles de yodobenceno y 0,8 g de polvo de cobre y la mezcla se calienta a suave reflujo durante 16 horas. Se enfría la mezcla, se

25

385382



1 agrega cloroformo, se filtra la mezcla, se concentra a
vacío y la materia residual se cromatografía en una co-
luna de gel de sílice utilizando como eluyente un sis-
tema de metanol-cloruro de metileno (0-7 % de metanol
5 en volumen/volumen) para dar 4-terc-butil-3-nitro-1-fe-
nil-2 [1H]-piridona.

Quando en lugar de yodobenceno se utilizan en el
procedimiento anterior otros halobencenos sustituidos,
como yodonitrobenceno, bromo-(trifluorometil)benceno,
10 (dimetilamino)yodobenceno, etc., se obtienen las corres-
pondientes 1-(fenil sustituidos)-2-[1H]-piridonas.

Quando las piridonas preparadas en los ejemplos
anteriores se hacen reaccionar de acuerdo con el proce-
dimiento del Ejemplo 15, se obtienen las correspondien-
15 tes 1-(fenil y fenil sustituido)-2 [1H]-piridonas.

EJEMPLO 16

Preparación de 4-terc-butil-1,3-diamino-2 [1H]-píri- donas

La sal sódica de 4-terc-butil-3-dimetilamino-2 [1H]-
20 piridona se agrega a una solución fría de cloramina
(preparada a partir de solución 0,02 M de hipoclorito só-
dico por el procedimiento de Hoegerle y Erlenmeyer, Helv.
39, 1207 (1956)) y se agita en frío durante toda la no-
che. Por concentración de la solución en cloroformo ob-
tenida por extracción continua de la mezcla de reacción,
25



1 se obtiene 1-amino-4-terc-butil-3-dimetilamino-2 [1H]-pi-
ridona.

Alternativamente, por tratamiento de la piridona
correspondiente con hidrazina por procedimientos conoci-
5 dos en la técnica, se obtiene la misma 1-aminopiridona.

Por reducción como en los Ejemplos 7 ó 9, se ob-
tiene 4-terc-butil-1,3-diamino-2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 17

10 Preparación de 3-nitro-6-metil-2 [1H]-piridona-5-sulfo-
namida

A. Se convierte la 3-nitro-6-metil-2 [1H]-piridona
en ácido 3-nitro-6-metil-2 [1H]-piridona-5-sulfónico con
ácido clorosulfónico, por el procedimiento de la patente
15 alemana 601.896.

B. El ácido sulfónico de A se convierte en el és-
ter metílico con diazometano (1 equivalente) y el éster
se calienta con hidróxido amónico acuoso concentrado en
un tubo de vidrio sellado, a 150°C durante 10 horas, dan-
do 3-nitro-6-metil-2 [1H]-piridona-5-sulfonamida.
20

La conversión a los compuestos alquilamino de este
invento se realiza empleando los procedimientos descri-
tos en el Ejemplo 7.

25 Cuando en lugar de hidróxido amónico se emplean
en la reacción anterior dimetilamina, etilamina, etc.,

385382



1973

1 se obtiene la correspondiente sulfonamida sustituida.

EJEMPLO 18

Preparación de 3-dimetilamino-5-metil-2-metoxipiridina

5 A. Se calienta en el cono de vapor durante 3 horas, una mezcla de 0,04 moles de 3-nitro-5-metil-2 [1H]-piridona, 0,02 moles de pentacloruro de fósforo y 20 ml de oxiclورو de fósforo. Después se enfría la mezcla, se añade a 100 ml de hielo machacado y se filtra para dar 2-cloro-3-nitro-5-metilpiridina, p.f. 45-46,5°C.

10 B. Se calientan a reflujo durante 12 horas la cloropiridina procedente de A y metóxido sódico metanólico (procedente de 1,1 g de sodio y 50 ml de metanol), se filtra, se concentra a vacío el filtrado y el residuo se recoge en cloroformo; se lava el cloroformo con
15 agua, se seca y se concentra a vacío dando 3-nitro-5-metil-2-metoxipiridina, p.f. 72-74°C (éter de petróleo).

Cuando en lugar de metóxido sódico se emplea etóxido sódico en etanol, n-propóxido sódico en propanol, etc., se obtiene el correspondiente compuesto-2-alcoxi.
20 También pueden emplearse diazoalcanos para dar los éteres o-alquílicos.

Cuando el producto de la parte B es metilado reductivamente como en el Ejemplo 7, se obtiene 3-dimetilamino-2-metoxi-5-metil-piridona.

25 Cuando en lugar de la 3-nitro-5-metilpiridona se



1 utilizan en el procedimiento anterior las piridonas de
los Ejemplos 3, 5-7, 10, 11 y 12, se obtienen
las correspondientes 2-alcoxipiridinas.

EJEMPLO 19

5 Preparación de 5-etil-3-dimetilamino-2-piridinotona

Se calienta a reflujo suavemente, durante 3 horas,
una mezcla de 0,02 moles de 5-etil-3-dimetilamino-2 [1H]-
piridona, 1,9 g de pentasulfuro de fósforo y 35 ml de
piridina. La mezcla se concentra a vacío y el residuo
10 se reparte entre cloroformo y agua. Se seca la capa de
cloroformo, se filtra y se concentra a vacío hasta dar
un residuo y este último se cromatografía en una colum-
na de gel de sílice, utilizando como eluyente un siste-
ma de metanol-cloruro de metileno (0-20 % de metanol en
15 volumen/volumen) para dar 5-etil-3-dimetilamino-2-piri-
dinotona.

Quando en lugar de la 5-etil-3-flúorpiridona se
utilizan en el procedimiento anterior las piridonas de
los Ejemplos 3, 5-7, 10, 11 y 12, se obtiene la
20 correspondiente piridinotona.

EJEMPLO 20

Preparación de 3-dimetilamino-5-trifluormetil-2 [1H]-pi-
ridona

(A) Una mezcla de 29 g (0,184 moles) de ácido 6-
25 cloronicotínico, 130 g de tetrafluoruro de azufre y 18

385382

25 MAY 1958



1 ml de fluoruro de hidrógeno, se calienta a 150°C, duran-
te 16 horas, en una bomba de acero inoxidable. Después
de evacuar, el residuo se alcaliniza cuidadosamente con
solución 2,5 N de NaOH (manteniendo la temperatura por
5 debajo de 30°C; enfriando con hielo durante todo el tiem-
po), se extrae con cloroformo y la capa de cloroformo se
seca y se concentra hasta 17 g de un aceite amarillo pa-
ra dar 3-trifluormetil-6-cloropiridina.

(B) Una mezcla de 10 g de la piridina de la par-
te (A), 11 g de acetato de plata y 125 ml de ácido acé-
tico glacial se refluje bajo nitrógeno durante 50 horas
y después se filtra en caliente. Al filtrado se añaden
unos 40 ml de agua, se calienta la mezcla acuosa en el
cono de vapor durante 0,5 horas y después se concentra
15 a vacío hasta 11 g de un sólido pardo. A continuación el
sólido se distribuye entre cloroformo y solución diluí-
da de bicarbonato sódico y se filtra. Se separan las ca-
pas utilizando CHCl_3 seco y se concentra a vacío para
dar 5-trifluormetil-2[1H]-piridona. Por recristalización
20 en acetona se obtiene el material puro (p.f. 145-147,8°C).

(C) A 0,95 litros de ácido nítrico fumante ($d =$
1,5), a la temperatura ambiente, se añaden 29 g de la
piridona de la parte (B) en porciones, a lo largo de
1 hora y la mezcla se continúa agitando a la temperatu-
ra ambiente durante 75 horas, con la vasija tapada. Des-
25



1 pués de evaporar el exceso de ácido en el tiro de la vi-
trina, el residuo sólido se recoge en acetona, se trans-
fiere a un vaso de precipitados y la mezcla se trata con
una corriente de nitrógeno hasta un volumen de 60 ml
5 aproximadamente. Se filtra la mezcla fría, el filtrado
se deja evaporar en corriente hasta unos 38 ml, se fil-
tra y se combinan las dos remesas de sólido para dar
3-nitro-5-trifluorometil-2 [1H]-piridona. Por recristali-
zación en cloruro de metileno se obtiene un material que
10 funde a 184,5-186°C.

(D) Por metilación reductiva de la nitropiridona
de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 se obtie-
ne 3-dimetilamino-5-trifluorometil-2 [1H]-piridona (p.f.
126,5-129°C en hexano).

EJEMPLO 21

Preparación de 5,6-dimetil-3-metilamino-2 [1H]-piridona

15 (A) Una mezcla de 2,0 g (0,015 moles) de 3-amino-
5,6-dimetil-2-piridona, 2,2 g (0,015 moles) de ftalimi-
da y 1,5 ml de formaldehído acuoso al 37 % en 27 ml de
20 etanol, se refluje en el cono de vapor durante 2 horas,
se deja enfriar y se filtra dando 5,6-dimetil-3-(ftali-
midometilamino)-2-piridona.

(B) Se calientan a 85°C, 2 g del derivado ftali-
mido anterior en 60 ml de etanol anhidro con 0,4 g de
25 níquel Raney, en atmósfera de hidrógeno a 1100 psi

385382



1973

1 (77 kg/cm²), durante 12 horas. Se filtra la mezcla y el
filtrado se concentra a vacío hasta formar un sólido,
cuyo sólido se agita varias horas con 20 ml de ácido
clorhídrico 2,5 N, se filtra y se lava la torta con áci-
5 do clorhídrico diluido adicional. Después el filtrado
acuoso se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido, se
extrae tres veces con cloroformo, el cloroformo se seca
y se concentra hasta dar 5,6-dimetil-3-metilamino-2 [1H]-
piridona. Mediante dos recristalizaciones en acetona se
10 obtiene el material analítico, p.f. 207,5-210°C.

De acuerdo con el procedimiento anterior, cuando
se emplea 3-amino-5-metil-6-etil-2-piridona en lugar de
3-amino-5,6-dimetil-2-piridona, se obtiene 5-metil-6-
etil-3-metilamino-2 [1H]-piridona (p.f. 182-184°C).

15 EJEMPLO 22

Preparación de 5-metoxi-6-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-
piridona

(A) A una mezcla fría y agitada de 110 ml de áci-
do sulfúrico concentrado y 110 ml de ácido nítrico fuman
20 te se añaden 19 g de 3-metoxi-2-picolina, a lo largo de
unos 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por
debajo de 15°C. La mezcla se deja calentar a la tempera-
tura ambiente, se introduce en un baño de aceite, se ca-
lienta el baño a 60°C, se mantiene a esa temperatura du-
25 rante 6 horas, se enfría y la mezcla ácida se agrega so-



1 bre 1,1 kg de agua de hielo. Después de agitar durante
2 horas aproximadamente, la mezcla se filtra para dar
3-metoxi-6-nitro-2-picolina, p.f. 97,5-99,5°C.

5 (B) Una mezcla de 8,4 g (0,05 moles) del compues-
to nitro anterior, 500 ml de metanol y 2 g de paladio al
5 % en carbón, se hace reaccionar en una atmósfera de hi-
drógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²) hasta que cesa la absorción
de hidrógeno. Filtrando y evaporando el metanol se ob-
tiene 6-amino-3-metoxi-2-picolina en forma de sólido
10 gris claro.

(C) Siguiendo el procedimiento de diazotación del
Ejemplo 3, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C,
se obtiene 5-metoxi-6-metil-2 [1H]-piridona (p.f. 145,5-
148°C).

15 (D) De acuerdo con el procedimiento de nitración
del Ejemplo 6, cerciorándose de que la temperatura es de
5°C o menos, se obtiene 3-nitro-5-metoxi-6-metil-2 [1H]-
piridona.

(E) Por metilación reductora de la nitropiridona
de la parte (D) por el procedimiento del Ejemplo 7, se
20 obtiene 5-metoxi-6-metil-3-dimetilamino-2 [1H]-piridona
(p.f. 133-134°C).

EJEMPLO 23

Preparación de 3-dimetilamino-5-flúor-6-metil-2-[1H]-pi- ridona

25

La 2-cloro-5-flúor-6-metilpiridina de partida se

385382



1 prepara a partir de 2-cloro-5-amino-6-metilpiridina por el procedimiento de Ber. 60, 1183 (1927); el fluoborato de diazonio intermedio tiene un punto de fusión de 105°C (desc.).

5 La 2-cloro-5-flúor-6-metilpiridina se convierte en la piridona por el procedimiento del Ejemplo 11 (C). Por nitración de acuerdo con el Ejemplo 6, seguido de metilación reductiva de acuerdo con el Ejemplo 7, se obtiene 3-dimetilamino-5-flúor-6-metil-2 [1H]-piridona.

10 El correspondiente análogo clorado se prepara de acuerdo con el procedimiento anterior: 3-dimetilamino-5-cloro-6-metil-2 [1H]-piridona (p.f. 220-220,5°C).

15 El invento es ilustrado además mediante los siguientes ejemplos, en los que todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 24

20 Una mezcla de 250 partes de 3-dimetilamino-4-metil-2 [1H]-piridona y 25 partes de lactosa se granula con el agua adecuada y a esta mezcla se añaden 100 partes de almidón de maíz. La masa se pasa por un tamiz de 16 mallas. Los gránulos se secan a una temperatura inferior a 60°C. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas y se mezclan con 3,8 partes de estearato magnésico. Después se comprimen en tabletas adecuadas para administración oral.

25

385382



1 La 3-dimetilamino-4-metil-2-[1H]-piridona utili-
zada en el Ejemplo anterior puede ser sustituida por 25,
100 ó 500 partes de otras piridonas de este invento pa-
ra producir tabletas adecuadas para administración oral
5 como anti-inflamatorio, antipirético y/o analgésico, de
acuerdo con el método de este invento.

EJEMPLO 25

10 Una mezcla de 50 partes de 3-dimetilamino-6-etil-
5-metil-2[1H]-piridona, 3 partes de la sal cálcica del
ácido ligninsulfónico y 237 partes de agua se muele a
bolas hasta que el tamaño de prácticamente la totalidad
de las partículas de 3-dimetilamino-6-etil-5-metil-2 [1H]-
piridona es inferior a 10 micras. La suspensión se dilu-
ye con una solución que contiene 3 partes de carboxime-
15 tilcelulosa sódica y 0,9 partes del éster butílico del
ácido p-hidroxibenzoico en 300 partes de agua. De esta
forma se obtiene una suspensión acuosa adecuada para admi-
nistración oral con fines terapéuticos.

EJEMPLO 26

20 Una mezcla de 250 partes de 3-dimetilamino-5-me-
til-2 [1H]-piridona, 200 partes de almidón de maíz y 30
partes de ácido algínico se mezcla con una cantidad sufi-
ciente de almidón de maíz acuoso al 10 % y se granula.
Los gránulos se secan en corriente de aire templado y
25 los gránulos secos se pasan después por un tamiz de 16

385382



1 mallas, se mezclan con 6 partes de estearato magnésico y se comprimen para obtener tabletas adecuadas para la administración oral.

EJEMPLO 27

5 Una mezcla de 500 partes de 3-dimetilamino-5,6-dimetil-2 [1H]-piridona, 60 partes de almidón de maíz y 20 partes de goma arábica se granula con una cantidad suficiente de agua. La masa se pasa por un tamiz de 12 mallas y los gránulos se secan en una corriente de
10 aire templado. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas, se mezclan con 5 partes de estearato magnésico y se comprimen en tabletas adecuadas para la administración oral.

EJEMPLO 28

15 (1) Tabletas.-- Se preparan 10.000 tabletas rayadas para uso oral, conteniendo cada una de ellas 500 mg de piridona, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>Gramos</u>
3-dimetilamino-5-metil-2 [1H]-piridona	5000
almidón, U.S.P.	350
talco, U.S.P.	.250
estearato cálcico	35

20 La piridona pulverizada se granula con una solución acuosa al 4 % en peso/volumen de metilcelulosa U.S.P.
25 (1500 cps). A los gránulos secos se agrega una mezcla de



1 los restantes ingredientes y la mezcla final se comprime en tabletas del peso adecuado.

(2) Cápsulas.— Se preparan 10.000 cápsulas de gelatina duras, de dos piezas, para uso oral, conteniendo cada una de ellas 250 mg de piridona, a partir de los siguientes ingredientes:

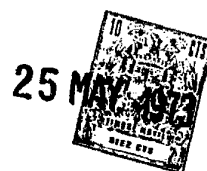
	<u>Gramos</u>
3-dimetilamino-4-metil-2 [III]-piridona	2500
lactosa, U.S.P.	1000
10 almidón, U.S.P.	300
talco, U.S.P.	65
estearato cálcico	25

La piridona pulverizada se mezcla con la mezcla de almidón-lactosa, seguido del talco y el estearato cálcico. La mezcla final se encapsula entonces en la forma habitual. También se preparan cápsulas conteniendo 10, 25, 50 y 100 mg de piridona empleando en la formulación anterior 100, 250, 500 y 1000 g en lugar de 2500 g.

(3) Cápsulas elásticas blandas.— Se preparan cápsulas elásticas blandas de una sola pieza para uso oral, conteniendo cada una de ellas 200 mg de 3-amino-4-metil-2 [III]-piridona, en la forma habitual dispersando en primer lugar el material activo pulverizado en aceite de maíz suficiente para que el material sea encapsulable.

25

385382



1 (4) Suspensión acuosa.- Se prepara una suspensión
acuosa para uso oral conteniendo 1 g de piridona por cada
5 ml, a partir de los siguientes ingredientes:

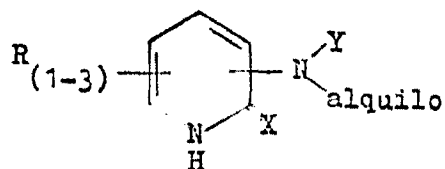
3-dimetilamino-6-etil-5-metil-2 [1H]-piridona	2000 g
5 metilparaben, U.S.P.	7,5 g
propilparaben, U.S.P.	2,5 g
sacarina sódica	12,5 g.
ciclamato sódico	2,5 g.
glicerina	3000 ml
10 polvo de tragacanto	10 g
saborizante de aceite de naranja	10 g
colorante naranja F.D. y C	7,5 g
agua desionizada, c.s. hasta 10.000 mg.	

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de piridonas y tio
piridonas sustituidas con un grupo amino secundario o ter-
ciario de fórmula:

20

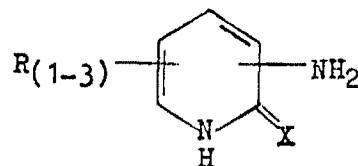


25

385382

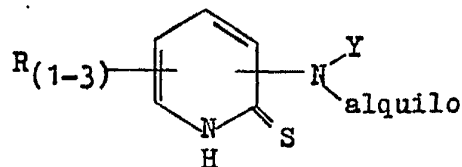


1 donde X es oxígeno o azufre; Y es hidrógeno o alquilo
o acilo; R es haloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo,
alquilsulfonilo, hidroxilo, sulfonamido, sulfo, carboxi-
alquilo, alcoxi, alquilaminoalquilo, amina N-cíclica,
5 carboalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, dial-
quilaminoalquilo, alcoxi-alquilo, ariltio, aralquiltio,
acilamino, hidroxialquilo, acilo, ciano, alqueno,
alquino, alquilo, nitro, trialquilamino, cicloalquilo,
carbamoilo, N-mono y di-alquil y aril-carbamoilo; hidró-
10 geno con la condición de que por lo menos un grupo R de-
be ser distinto de hidrógeno; o halógeno con la condi-
ción de que si un solo grupo R es halógeno, por lo menos
un grupo R debe ser distinto de hidrógeno y alquilo; cu-
yo procedimiento comprende la alquilación de un compuesto
15 de fórmula:



20

y, cuando X es oxígeno, opcionalmente la conversión poste-
rior en un compuesto de fórmula:



25

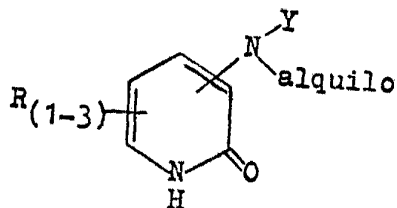
385382

25



1 donde R es el descrito anteriormente e Y es hidrógeno,
alquilo o acilo; por tratamiento de la piridona de fórmula:

5



10

con pentasulfuro de fósforo o un reactivo sulfurante similar.

15

20

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 3-dimetilamino-5-metil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-4-metil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-4,5-dimetil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-5,6-dimetil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-4-etil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-6-etil-2 [1H] -piridona, 3-butilamino-5-metil-2 [1H] -piridona, 5-metil-3-metilamino-2 [1H] -piridona, 4,5,6-trimetil-3-dimetilamino-2 [1H] -piridona, 3,4-dimetil-5-dimetilamino-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-6-metil-2 [1H] -piridona, 5-dimetilamino-3-metil-2 [1H] -piridona, 4,6-dimetil-3-dimetilamino-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-2 [1H] -piridona, 3-dietilamino-5-metil-2 [1H] -piridona, 4-dimetilamino-6-metil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-6-terc-butil-2 [1H] -piridona,

385382



1 3-dimetilamino-6-metil-5-isopropil-2 [1H] -piridona, 3-
dimetilamino-5-etil-2 [1H] -piridona, 3-dietilamino-5-
terc-butil-2 [1H] -piridona, 3-dimetilamino-6-sec-butil-
2 [1H] -piridona y 3-dimetilamino-6-etil-5-metil-2 [1H] -
5 piridona.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 pa-
ra la obtención del compuesto 3-dimetilamino-5-metil-2
[1H] -piridona,

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
10 la obtención del compuesto 3-dimetilamino-4-metil-2 [1H] -
piridona.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la obtención del compuesto 3-dimetilamino-4,5-dimetil-2
[1H] -piridona.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, pa-
15 ra la obtención del compuesto 3-dimetilamino-5,6-dimetil-
2 [1H] -piridona.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la obtención del compuesto 3-dimetilamino-6-etil-5-metil-
20 2 [1H] -piridona.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la obtención del compuesto 1,5-dimetil-3-dimetilamino-2
[1H] -piridona.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el
25 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

385382



1 "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE PIRIDONAS Y TIOPI-
RIDONAS SUSTITUIDAS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de cincuenta
y seis páginas mecanografiadas.

- Madrid, 9 de noviembre de 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25