

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6330/I

3700/RA/HW.

385691

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRIMIDIN-2(1H)-ONAS

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

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de pirimidin-2(1H)-onas.

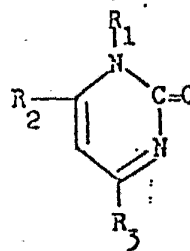
Esta invención se relaciona particularmente con un procedimiento para la producción de compuestos farmacéuticamente activos de la fórmula I,

5.



385691

la fórmula I,



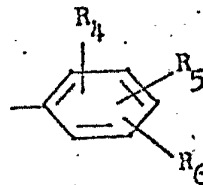
I

en donde R₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y cada una de

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes,

5

significa un radical de fórmula II,



II

en donde cada una de R₄, R₅ y R₆, que pueden ser iguales

o diferentes, significa un átomo de hidrógeno,

flúor, cloro o bromo, un radical alquilo o

alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo

10

nitro o trifluorometilo,

con la condición de que solamente uno de los

símbolos R₄, R₅ y R₆ significa un grupo nitro

o trifluorometilo, o un radical alquilo

ramificado o alcoxi ramificado,

385691



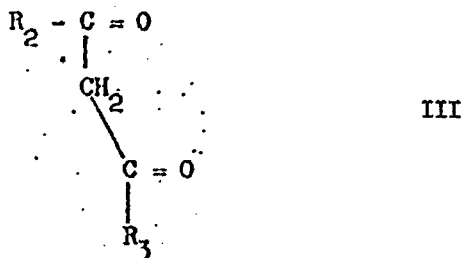
- 3 -

600-6330/I

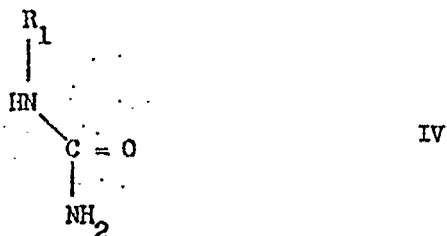
excepto que cuando cada una de R_2 y R_3 significa el radical fenilo, R_1 significa un radical alquilo de 2 a 5 átomos de carbono,

caracterizado por el hecho de que se reacciona un compuesto de la fórmula III,

5



en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de la fórmula IV,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, a una temperatura de 50° a 150°C.

10

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 90° a 130°C, y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un disolvente polar tal como un ácido carboxílico de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemen-



te ácido acético. El procedimiento se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador ácido. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen los ácidos inorgánicos y orgánicos tales como el ácido clorhídrico y el ácido *p*-toluenosulfónico, preferentemente el primero. Deberá tenerse presente que cuando los dos sustituyentes fenilo en los materiales iniciales de la fórmula III son diferentes, el procedimiento puede conducir a una mezcla de productos de la fórmula I. En este caso, los compuestos individuales de la fórmula I pueden separarse mediante las técnicas convencionales.

10 Los compuestos resultantes de la fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de las fórmulas III y IV, empleados como materiales iniciales en el procedimiento, son conocidos o pueden prepararse en la forma usual a partir de materiales iniciales disponibles.

15 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente ejercen una actividad tranquilizadora sedante/hipnótica menor, indicada por su exhibición de un efecto deprimente en ensayos de conducta con ratones, por un antagonismo a la amfetamina en ratones, por una inhibición de ataques inducidos químicamente en ratones, y/o por su nueva provocación de la anestesia con hexo-
20 barbital en ratones. Los compuestos también ejercen una actividad deprimente sobre el sistema nervioso central, indicada por la inhibición de las convulsiones máximas inducidas por el electrochoque en ratones, por la disminución considerable de la agresión entre

385691



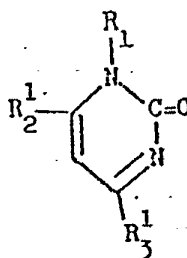
- 5 -

600-6330/I

ratones con choque inducido, y/o por producir en ratones una pérdida de la habilidad para permanecer sobre una barra rotatoria.

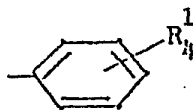
Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como tranquilizadores sedantes/hipnóticos menores. Una dosificación diaria indicada adecuada es de 60 a 2000 mg, aplicados preferentemente en 5 dosis divididas de 15 a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Algunos de los compuestos de la fórmula I, a saber los de la fórmula Ib,



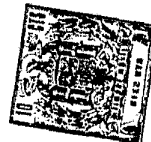
Ib

10 en donde R_1 tiene el significado arriba indicado y cada una de R_2^1 y R_3^1 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical de la fórmula IIa,



IIa

en donde R_4^1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,



también pueden usarse para inducir el sueño por los ensayos arriba mencionados, y/o por investigaciones sobre el sueño en gatos a quienes se les han implantado electrodos crónicamente. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 120 a 2000 mg h.s. (a la hora de acostarse).

Algunos de los compuestos de fórmula I, particularmente los que tienen radicales fenilo no substituidos en las posiciones 4 y 6 del anillo, y los de los Ejemplos 2 y 3 m) indicados a continuación, poseen actividad anti-inflamatoria, como lo indica el ensayo del edema inducido por la carragaenina en ratas al ser aplicados en forma oral.

Por lo tanto, el uso de estos compuestos está indicado como agentes anti-inflamatorios. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 120 a 2000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de 30 a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes.

385691

- 7 -



600-6330/I

usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden ser revestidas mediante las técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semajantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el

385691



- 9 -

600-6330/I

EJEMPLO 1: 1-Etil-4,6-difenil-pirimidin-2(1H)-ona

Una solución de 15 g de dibenzoilmetano y 51,7 g de N-etilurea en 250 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 8 horas mientras se burbujea gas de cloruro de hidrógeno seco a través de la mezcla de la reacción. Luego se añade una cantidad adicional de 5 equivalentes de N-etilurea y se sigue calentando al reflujo durante 8 horas mientras se burbujea cloruro de hidrógeno a través del sistema de reacción. Se repite la adición de N-etilurea una vez más y se continúa el procedimiento de calentamiento al reflujo durante 8 horas más. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se trata con hidróxido de sodio 2 normal y la capa de cloruro de metileno se separa. La capa acuosa se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Todas las fracciones de cloruro de metileno se combinan y se extraen varias veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno/éter dietílico para obtener 1-etil-4,6-difenil-pirimidin-2(1H)-ona con un P.F. de 142-144°C.

EJEMPLO 2: 1-Metil-4,6-di(m-clorofenil)-pirimidin-2(1H)-ona

A una solución de 38 g de di(m-clorobenzoil)-metano en 400 cc de ácido acético glacial se le añaden 23 g de N-metilurea y 57 g de ácido p-toluenosulfónico. Esta mezcla se calienta al reflujo durante 24 horas y el ácido acético se separa mediante evaporación



en vacío. El residuo se trata con hidróxido de sodio 2 normal hasta que dé una reacción alcalina, y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se extraen luego perfectamente con agua, se secan y se evaporan hasta
5 sequedad en vacío. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno/éter dietílico y luego 2 veces de benceno para obtener 1-metil-4,6-di(m-clorofenil)-pirimidin-2(1H)-ona con un P.F. de 178-181°C.

EJEMPLO 3

Procediendo en forma análoga a los Ejemplos precedentes
10 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes (todos los compuestos cristalizados de cloruro de metileno/éter dietílico):

- a) 1-n-butil-4,6-difenil-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 123-125°C;
- b) 1-etil-4,6-di(m-bromofenil)-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 144-146°C;
- 15 c) 1-n-propil-4,6-difenil-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 169-172°C;
- d) 1-metil-4,6-di(m-metilfenil)-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 151-152°C;
- e) 1-metil-4-fenil-6-(3',4'-diclorofenil)-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 248-250°C;
- f) 1-metil-4-fenil-6-(m-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-ona,
20 P.F. 221-223°C;
- g) 1-metil-4-fenil-6-(p-metoxifenil)-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 160-165°C;
- h) 1-etil-4-fenil-6-(3',4'-dimetoxifenil)-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 194-196°C;

385691

600-6330/I

- 11 -



- 5
- 1) 1-etil-4-(3',4'-diclorofenil)-6-fenil-pirimidin-2(1H)-
ona, P.F. 206-209^oC;
- j) 1-etil-4-(m-metoxifenil)-6-(m-nitrofenil)-pirimidin-2-
(1H)-ona, P.F. 159-161^oC;
- 5 k) 1-etil-6-(m-metoxifenil)-4-(m-nitrofenil)-pirimidin-2-
(1H)-ona, P.F. 206-208^oC;
- l) 1-etil-6-fenil-4-(m-trifluorometilfenil)-pirimidin-2(1H)-
ona, P.F. 103-106^oC;
- 10 m) 1-isopropil-4,6-difenil-pirimidin-2(1H)-ona, P.F. 156-
158^oC.

N O T A

=====

15

20

25

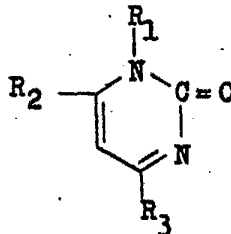
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con los nos. y fechas: 878.572 de 20 de noviembre de 1969 y 37.341 de 14 de mayo de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PIRIMIDIN-2(1H)-ONAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de pirimidin-2-

mE

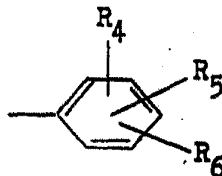


(1H)-onas, de fórmula I,



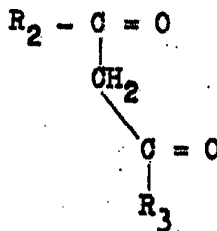
I

en donde R_1 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y cada una de R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical de fórmula II,



II

5 en donde cada una de R_4 , R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluorometilo, con la condición de que solamente uno de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 significa un grupo nitro o trifluorometilo, o un radical alquilo ramifica
 10 do o alcoxi ramificado, excepto que cuando cada una de R_2 y R_3 significa el radical fenilo, R_1 significa un radical alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III,



III

m/c

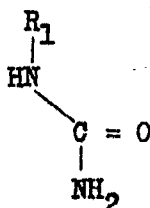
385691

600-6330/I

- 13 -



en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula IV,



IV

5 en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, a una
temperatura de 50° a 150°C, preferentemente de 90° a 130°C
y convenientemente en un disolvente inerte polar.

2.- Procedimiento para la obtención de pirimidin-
2(1H)-onas, tal y como queda sustancialmente descrito en la
presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 16 ABR. 1973

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmado: L. G. G. G.

mg