

407730

15 ABR 1975

P.- 52.264

B 23463 Case P.C.

(Corp.) 5378-LH/GH

(SDG)

Rehecha I

407730

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en España por 20 años

F.C. 16-5-75

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

Int. Cl.: C07D/A61K

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,  
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS PIRIMIDINONAS"

(Clase Internacional C07d)

14.4.75

- 1 -

407730



5 Esta invención se refiere a la preparación de nuevas hidroxipirimidinas útiles como broncodilatadores y de nuevas pirimidinonas útiles tanto como broncodilatadores así como también como agentes antise-  
cretorios gástricos.

10 Las drogas broncodilatadoras son empleadas para invertir o disminuir la obstrucción generalizada de las vías respiratorias periféricas, que ocurren en el asma bronquial o con enfermedad obstructiva de  
15 los pulmones, no específica y crónica. Actualmente se emplean dos tipos principales de drogas - compuestos simpatomiméticos e inhibidores de fosfodiesterasa (FDE) de 3',5'-monofosfato de adenosina (MFA cíclico). Los primeros se caracterizan por una potencia extremadamente alta,  
20 pero carecen de especificidad por el tejido pulmonar y, adicionalmente, poseen efectos cardiovasculares secundarios que limitan su utilidad. Reportes recientes han sugerido que el uso excesivo de los broncodilatadores simpatomiméticos disponibles comercialmente, especialmente  
25 la isoprenalina, han conducido a un aumento en la mortalidad de los pacientes (Speizer et al., Brit. Med. J. 1:339, 1968). El segundo tipo, los inhibidores MFA FDE cíclicos son ejemplificados por teofilina y un número de sus derivados.

25 Los nuevos compuestos de esta invención

14.4.75

407730



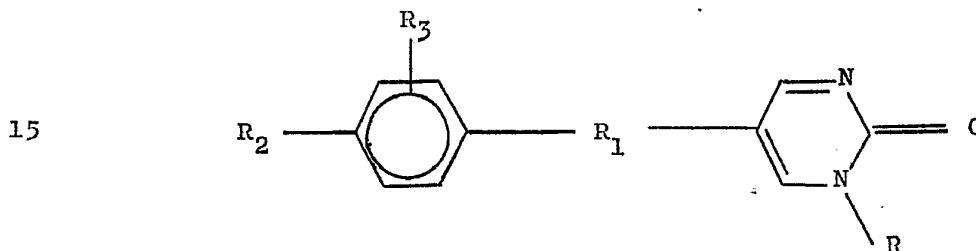
difieren de otros simpatomiméticos principalmente de  
dos formas: (1) son MFG cíclicos (3',5'-monofosfato de  
guanosina), en lugar de inhibidores cíclicos de MFA  
fosfodiesterasa; (2) son considerablemente más potentes  
y eficaces en conejillos Indias concientes.

5

Las nuevas pirimidinonas de esta inven-  
ción además tienen la capacidad de inhibir la secreción  
de ácido gástrico. Por lo tanto, son útiles en el trata-  
miento de úlceras pépticas y de otras condiciones causa-  
das o irritadas por hiperacidez gástrica.

10

Esta invención comprende nuevos compues-  
tos de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en  
cuya fórmula:

20

R es hidrógeno o metilo

R<sub>1</sub> es oxígeno o azufre

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno o metilo y

R<sub>3</sub> es hidrógeno, cloro o trifluorometilo.

Las modalidades preferidas de esta serie de compuestos

25

son (1) 5-(p-clorofenoxi)-2-(1H)-pirimidinona y 5-(p-bro

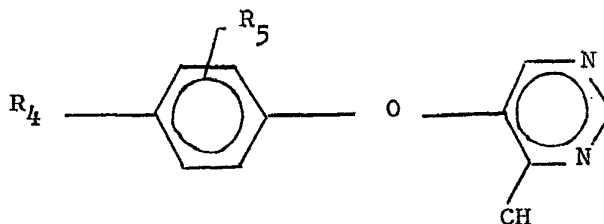
407730



mofenoxi)-2-(1H)pirimidinona.

Esta invención también comprende nuevos compuestos de la fórmula

5



10

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula:

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior de 1 a 2 átomos de carbono, metoxi o carboxi y

15

R<sub>5</sub> es hidrógeno, cloro o metilo.

Tipos preferidos de esta serie de compuestos son 5-(p-clorofenoxi)-4-hidroxi-pirimidina y 5-(p-fluorofenoxi)-4-hidroxi-pirimidina.

20

Para la preparación de la serie de nuevas pirimidinonas de esta invención, los materiales de partida usados son sustancias comercialmente disponibles tales como fenol y fenol sustituido (por ejemplo, p-clorofenol) y dietilacetal de cloroacetaldehído. El fenol es condensado primeramente con hidróxido de potasio para formar un fenolato de potasio. Este fenolato es conden-

25

14.4.75

407730



sado adicionalmente con el acetal mencionado arriba para formar un dietilacetal de fenoxiacetaldehído, tal como dietilacetal de p-clorofenoxiacetaldehído. Este acetal es purificado, por ejemplo, extrayéndolo con éter, lavándolo con hidróxido de sodio y luego secándolo.

El producto seco es añadido lentamente a un reactivo preparado mediante la reacción de N,N-dimetilformamida (DMF) con oxícloruro de fósforo con poco calentamiento. Los reactivos son calentados durante varias horas o durante la noche sobre un baño de vapor. El producto, una 2-fenoxi-3-dimetilaminoacroleína, es purificado por métodos standard tales como cristalización de un solvente tal como alcohol etílico o acetona.

Laacroleína así producida es añadida a un reactivo preparado mediante la reacción de etanol, pelotitas de sodio y urea y toda la mezcla es calentada a temperaturas de reflujo durante un lapso de 24 a 48 horas. El producto deseado, un 5-fenoxi-2(1H)-pirimidinona tal como 5-(p-clorofenoxi)-2-(1H)-pirimidinona, es obtenido cuando la mezcla es acidificada y cristalizada con un solvente tal como ácido acético-benceno.

Debe entenderse que en la porción fenilo pueden aparacer una variedad de substituyentes distintos de p-cloro. Por ejemplo, en la posición para son aceptables bromo, flúor, yodo o metilo, y en las posicio

407730

15 ABR 1975

nes orto o meta son posibles cloro otrifluorometilo.

Dentro del alcance de esta invención también se incluye el caso en el que el átomo de hidrógeno en la posición 3 del anillo de pirimidinona es es tá substituido con un grupo metilo. Los compuestos de este tipo se preparan mediante la reacción de una sal alcalina o alcalinotérrea de la pirimidinona con yodu ro de metilo caliente y cristalización del producto de un solvente tal como alcohol etílico.

10 Otra variación que conduce a compuestos útiles de esta invención consiste en la substitución de un átomo de azufre por el átomo de oxígeno que une la estructura bicíclica. Los compuestos de este tipo se preparan condensando un tiofenol y 2-clor-3-dimetila minoacroleína para dar una 2-tiofenoxi-3-dimetilamino- acroleína. El producto es purificado mediante cristalización de un solvente standard tal como acetato de etilo o alcohol etílico. La acroleína así producida es añadi da a un reactivo que se prepara reaccionando etanol, pe lotitas de sodio y urea y calentando toda la mezcla a la temperatura de reflujo por un tiempo de 12 a 24 horas. El producto deseado, una 5-tiofenoxi-2(1H)-pirimidinona tal como 5-(p-clorotiofenoxi)-2(1H)pirimidinona, se obtiene cuando la mezcla es acidificada y cristalizada con un solvente tal como alcohol etílico o acetato de etilo.

14.4.75

407730



15 APR 1953

Las nuevas hidroxipirimidinas de esta invención también se preparan a partir de compuestos conocidos; a saber, fenol o fenol sustituido tales como p-clorofenol y cloroacetato de etilo. Estos dos reactivos son reaccionados en la presencia de etóxido de sodio para producir un fenoxiacetato tal como p-clorofenoxiacetato tal como p-clorofenoxiacetato.

Este acetato es combinado con éter etílico, arena sódica o hidruro de sodio y formiato de metilo para producir la sal sódica de un fenoxihidroxiacrilato de etilo tal como la sal sódica de  $\alpha$ -(p-clorofenoxi)-beta-hidroxiacrilato de etilo.

Este acrilato es calentado posteriormente con alcohol etílico, tiourea y metóxido de sodio. El producto es acidificado, filtrado y recristalizado de un solvente tal como cloroformo/alcohol etílico/ácido acético para producir un fenoxitiouracilo tal como 5-(p-clorofenoxi)-2-tiouracilo.

El tiouracilo es desulfurado posteriormente usando níquel Raney en la presencia de una base. Las fenoxihidroxipirimidinas deseadas, tales como 5-(p-clorofenoxi)-4-hidroxipirimidina, son obtenidas mediante acidificación y filtración subsecuentes.

El sustituyente cloro en la posición para puede ser bromo, flúor, yodo, alquilo inferior, meto-

407730

15 ABR 1975



xi o carboxi, Las posiciones orto y meta pueden estar substituidas por cloro o metilo.

5 Los expertos en el arte notarán que los compuestos novedosos de esta invención pueden existir en cualquiera de las formas ceto o enol, y debe entenderse que ambas formas caen dentro del alcance de esta invención.

10 Las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden preparar usando ácidos que forman sales de adición no tóxicas conteniendo aniones farmacéuticamen-  
te aceptables tales como las sales clorhidrato, bromhi-  
drato, yodhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fos-  
fato ácido, acetato, fumarato, oxalato, lactato, tartra-  
15 to, citrato, gluconato, sacarato y p-toluensulfonato.

Las sales preferidas particularmente de los compuestos de esta invención, que son convenientes en virtud de que son solubles en los solventes comunes, son las sales de adición formadas con ácidos policarbo-  
20 xílicos, e.g. ácido cítrico, tartárico, maléico, fumári-  
co y oxálico.

Adicionalmente, en la presente invención también se incluyen las sales metálicas no tóxicas, far-  
macéuticamente aceptables, tales como las sales de so-  
25 dio, calcio y de potasio; las sales de amonio y sales

407730



amónicas substituidas.

Para la evaluación de la utilidad de las pirimidinonas e hidroxipirimidinas de esta invención como agentes para producir dilatación bronquial, como stan  
5 dard de comparación se utilizó la teofilina, que es un compuesto broncodilatador y relajador del músculo liso. Las dos drogas fueron disueltas en agua o se suspendieron en un medio apropiado y se administraron oralmente a conejillos de India concientes a discreción. Una hora  
10 después de la administración de la droga cada animal fue expuesto a una rociadura de clorhidrato de histamina. El estado respiratorio fue evaluado al transcurrir un lapso de 1 minuto.

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad comparativa a, y aun substancialmente mayor que la de la droga bien conocida teofilina en esta pureba con el conejillo de Indias. Consecuentemente, puede esperarse razonablemente que la droga será efecti  
15 va en los humanos.

Los compuestos de esta invención serán ad  
20 ministrados preferiblemente por la vía oral en la forma de tabletas o cápsulas, usando excipientes adecuados, o como suspensiones acuosas usando diluyentes o agentes emulsionantes o suspendedores adecuados, según se desee.  
25 También son aceptables otras formas de dosificación para

407730



terapia parenteral o por inhalación.

Las dosificaciones usadas variarán, por supuesto, con la edad y la condición del paciente y serán determinadas con mayor eficacia por el médico. Se  
5 consideraría típica una gama de dosis general que varía desde aproximadamente 0,20 hasta 7 mg. de droga por Kg. de peso corporal, tres veces al día, aunque para casos individuales serían preferibles dosificaciones mayores o menores.

10 Para la evaluación de la utilidad de las pirimidinonas de esta invención como agentes anti-secretorios gástricos se usó la preparación de ratas bien conocida Shay. Los resultados de esta prueba son presentados como valores promedio de liberación de áci  
15 do ( $\mu\text{Eq H}^+$ /100 g./4 hr.)  $\pm$  una desviación standard, y las diferencias entre los promedios del control y de los grupos tratados son analizados usando la prueba t no apareada.

20 La atropina y otros agentes anticolinérgicos bien conocidos usados en el tratamiento de hiperacididad gástrica reducen la liberación de ácidos total en la preparación de ratas Shay. Consecuentemente, podría esperarse que los compuestos de esta invención sean efectivos en los humanos.

25 Los compuestos de la invención, cuando

14.4.75

407730



5 se usan como agentes antisecretorios gástricos, pueden ser administrados solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con relación a la ruta de administración preventiva y a la práctica farmacéutica standard. Por ejemplo, se pueden administrar oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes como almidón y lactosa, o en cápsulas solos o en mezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes sazo-

10 nadores o colorantes. Pueden ser inyectados parenteralmente, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral se usan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, sales o glucosa suficientes

15 para hacer la solución isotónica.

Con relación a los niveles de dosis, para los adultos será apropiada una gama de dosificación amplia que varía desde 10 hasta 1,000 mg./día, prefiriéndose particularmente una gama desde 25 hasta 250

20 mg./día. En cualquier caso el médico determinará la dosis actual que será más adecuada para un paciente individual, y la cual variará con la edad, peso y respuestas del paciente en particular. Deben haber casos individuales, por supuesto, en los que se requieran gamas de dosi-

25 ficaciones mayores o menores, y tales casos quedarán den

407730



tro del alcance de esta invención.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de las cláusulas anexas.

5

EJEMPLO I

Etapa A

10 En un matraz de 3 cuellos con capacidad para 3 litros, equipados con un embudo de goteo, un agitador con cabeza circular, y un condensador con salida para solvente, se añadieron 112.2 g. (2.0 m) de pelotitas de KOH. El matraz seco fue calentado y a las pelotitas de KOH calientes agitadas se le añadieron 257.0 g. 15 (2.0 m) de p-clorofenol derretido (punto de fusión de 43 - 45<sup>o</sup>). El matraz fue mantenido a tal temperatura que el contenido estaba a 90 - 100<sup>o</sup>C. de manera que el anión fenolato no se precipitara y se obtuviera una solución clara de p-clorofenolato de potasio + agua.

20

A la solución derretida agitada se le añadieron 600 g. de dietilacetal de cloroacetaldehído (punto de ebullición de 152-6<sup>o</sup>) a un régimen tal que la mezcla quedó a una temperatura de 90 - 100<sup>o</sup>. La mezcla (dos fases) es agitada rápidamente y se calienta y luego se remueve el azeótropo del acetal y agua a través de 25

14.4.75

407730



5 la salida del condensador. Se continúa destilando hasta que el vapor que es destilado sale a una temperatura de 14 - 150°. Cuando se enfría, el azeótropo se separa en una capa acuosa y en una capa de acetal y esta última se vuelve a añadir a la mezcla de reacción. La mezcla es agitada vigorosamente y se calienta durante 6 horas (o durante la noche), de manera que durante ese tiempo se separa el cloruro de potasio sólido.

10 La mezcla cruda enfriada es tratada con 600 ml. de agua. El sistema de dos fases es extraído con 4 x 200 ml. de éter y se vuelve a lavar con 100 ml. de hidróxido de sodio 2N para remover cualquier fenol no reaccionado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro el éter es removido en un evaporador rotatorio.

15 El aceite anaranjado o amarillo crudo es destilado como sigue:

Fracción No. 2	158-163°/20 mm.	10.6 g.
No. 3	165-165°/20 mm.	33.5 g.
No. 4	165°/20 mm.	234.7 g.

20 La pureza del destilado puede ser comprobada mediante cromatografía en fase de vapor 10% SE - 30, 160°.

La fracción No. 4 es > 99% pura.

No. 3 es > 95% pura.

25 Las fracciones No. 3 y No. 4 pueden ser utilizadas en la siguiente etapa.

407730



Rendimiento: 268.2 g. El rendimiento teórico es de 530 g. - 53% de dietilacetal de p-clorofenoxiacetaldehído.

5 Etapa B

10 A 255 ml. (3.3 m) de dimetilformamida destilada seca a 0<sup>o</sup> en un matraz de 3 cuellos con capacidad para 3 litros, secado con una flama, equipado con un agitador de cabeza redonda, embudo de goteo, condensador y tubo de secado, se le añadieron 246.9 ml. (2.7 m) de POCl<sub>3</sub> durante un lapso de 30 a 45 minutos. Después que se completa la adición el baño de hielo es removido y después de calentar a 25<sup>o</sup> se continúa agitando durante 1 hora. Si todo el aparato está bien seco se forma un complejo cristalino blanco - de otro manera la solución se pone de color anaranjado y es muy viscosa. Luego se le añaden rápidamente 220.2 g. de dietilacetal de p-clorofenoxiacetaldehído (0.9 m) durante un lapso de 3 a 5 minutos y la solución es agitada durante 10 minutos a la temperatura de ambiente. La solución es calentada posteriormente muy cuidadosamente sobre un baño de vapor. El color cambia hasta un color gris pálido y comienza a burbujear. Se suspende el calentamiento y en unos cuantos minutos comienza una evolución violenta de gas HCl y la solución

15

20

25

407730

15 ABR. 1975

5 se pone de color negro. Después de unos pocos minutos la evolución de HCl disminuye grandemente y el tubo de secado es reemplazado en el condensador. Después se calienta la mezcla sobre el baño de vapor durante 5 a 6 horas.

10 El aceite de color negro viscoso frío, fue vertido lentamente sobre hielo triturado con considerable evolución de calor. Después que se completó la adición al hielo la suspensión espesa de hielo y el aceite negro fue agitada ampliamente y se neutralizó y luego se llevó a un pH de 10 con solución de  $K_2CO_3$  saturada. La solución aceitosa negra, a un pH de 10, fue calentada sobre un baño de vapor durante 2 horas con una solución de 95% de benceno y 5% de etanol.

15 La capa orgánica negra superior fue separada y se concentró en un evaporador rotatorio sin necesidad de secar la solución. A medida que ocurría la separación se formó invariablemente un sólido cristalino de color café. La temperatura del baño fue aumentada a 90°C y mediante bombeo prolongado, se removieron completamente el agua y la dimetilformamida residual. El sólido de color café crudo fue disuelto en cloroformo y se filtró para remover las sales inorgánicas residuales. El cloroformo fue removido por filtración y un bombeo de alto vacío prolongado a temperatura del baño de

20

25

407730



vapor durante 48 horas produjo un material que no mostró picos de impurezas mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. El rendimiento fue de 191.4 g. de un sólido granular de color café, 2-(p-clorofenoxi)-3-dimetilaminoacroleína.

El rendimiento teórico es de 203 g., lo que equivalió a 95% de rendimiento práctico.

Etapa C

10

En un matraz de tres cuellos con capacidad para 2 litros equipado con un agitador de cabeza redonda, condensador y tubo de secado se introdujeron 500 ml. de etanol absoluto. Luego se le añadieron pelotitas de sodio (23.0 g., 1m) a un régimen seguro y después que se completó la reacción se añadieron rápidamente 60.0 g. (1 m.) de urea a través del embudo para polvo. Después de agitar durante 10 minutos se añadió 112.75 g. de 2-(p-clorofenoxi)-3-dimetilaminoacroleína y la solución es calentada bajo reflujo durante 24 a 48 horas. La solución de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y se vertió sobre 600 ml. de agua fría. Se logró una solución de color café clara. Después que se añadió ácido acético glacial a un pH de 5 se formó un precipitado de color café floculento, y fue recogido con

15

20

25

14.4.75

407730



un embudo Buchner para dar 114 g. de un sólido todavía húmedo. El espectro de resonancia magnética nuclear del material crudo es idéntico al de la muestra analítica. El mejor solvente de cristalización fue una mezcla de

5        50% de benceno. La cristalización de este solvente dió 53.9 g. de un sólido pulverulento de color café claro, 5-(p-clorofenoxi)2-(1H)pirimidinona (con p.f. de 220 - 221°C).

Calculado para    C: 53.95; H, 3.17; N, 12.58; Cl, 15.93

10    Encontrado        53.85        3,40        12.39

Este compuesto exhibió una evaluación de "% de protección" de 92% cuando se analizó mediante el procedimiento del Ejemplo III.

15

EJEMPLO II

Etapa A

El producto fue preparado mediante la reacción de 61,0 g. de cloroacetato de etilo y 64,0 g. de p-clorofenol (Aldrich) en la presencia de etóxido de

20        sodio utilizando procedimientos conocidos. Se obtuvieron 69.5 g. de un producto cristalino blanco, el p-clorofenoxiacetato de etilo; el punto de fusión fue de 49 - 51°C. (el punto de fusión de la referencia (1): T. M. Minton y M. Setphen, J. Chem. Soc., 121 1600 (1922).

25

49°C); nmr (CDCl<sub>3</sub>) 1.2 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>),

14.4.75

407730



15 ABR 1975

4.6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.8 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.2 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>).

Etapa B

5 El producto fue preparado a partir de  
150 ml. de éter etílico, 8.3 g. de arena sódica, 69,5 g.  
de p-clorofenoxiacetato de etilo y 39.0 g. de formiato  
de metilo mediante métodos tomados de la literatura. Se  
obtuvieron 55.7 g. de un polvo blanco vellosa, consti-  
10 tuido por la sal sódica de  $\alpha$  (p-clorofenoxi)-beta-hidro  
xiacrilato de etilo.

Etapa C

15 El producto deseado es preparado calen-  
tando a la temperatura de reflujo durante 14 horas, en  
200 ml. de alcohol etílico, 55.7 g. de la sal sódica de  
 $\alpha$ -(p-clorofenoxi)-beta-hidroxiacrilato, 23.6 g. de  
tiourea y 16.6 g. de metóxido de sodio usando procedi-  
20 mientos conocidos. Después de la evaporación del solven  
te el residuo fue disuelto en 200 ml. de hielo/agua,  
se acidificó a un pH de 5.0 con ácido clorhídrico concen-  
trado, se agitó durante 20 minutos y el precipitado fue  
filtrado para dar 77.6 g. de producto crudo. La recrís-  
25 talización a partir de cloroformo/alcohol etílico/ácido

407730



5 acético dió 42.0 g. de microcristales de color blanco, liviano, de 5-(p-clorofenoxi)-2-tiouracilo: con punto de fusión de 286 - 287º; nmr (DMSO) 7.1 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.45 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.7 (s, 1H, H-6), 12.5 (s amplia, 2H, OH, SH).

Etapa D

10 El producto fue preparado añadiendo 30,0 g. de Ra/Ni en pequeñas porciones a una solución de 30 ml. de agua, 1.2 g. de hidróxido de sodio y 3.5 g. de 5-(p-clorofenoxi)-2-tiouracilo a 60º (en un baño de aceite) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 1.5 horas a 60º. Después el filtrado que se obtuvo removiendo el Ra/Ni mediante filtración fue vertido sobre hielo y se acidificó a un pH de 3.0 con ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar durante 5 minutos el precipitado fue filtrado, se lavó con éter etílico y se secó al aire para dar 1.5 g. de un polvo blanco, 5-(p-clorofenoxi)-4-hidroxi-piridina: con p.f. de 20 163 - 164º; nmr (DMSO) 7.05 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.5 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 8.0 (s, 1H, H-6), 8.2 (s, 1H, H-2), 12.6 - 13.1 (s amplia, 1H, CH).

25 Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C, 54.37; H, 3.17; N, 12.59; Cl, 15.92.

407730



Encontrado: C, 54.21; H, 3.39; N, 12.57;  
Cl, 15.46.

Este compuesto exhibió una evaluación de  
"% de protección" de 92% cuando se analizó mediante el  
5 método del Ejemplo III.

### EJEMPLO III

Los efectos broncodilatadores fueron  
10 determinados en conejillos de Indias hembras concientes,  
de la raza Reed-Willet, pesando 200 - 260 g., a los cua  
les se suministró histamina. A un intervalo preseleccio  
nado después de la administración oral del compuesto de  
ensayo o de la solución salina utilizada como control,  
15 una solución 0.2% acuosa de diclorhidrató de histamina  
fue colocada en un nebulizador comercial y se roció du  
rante 1 minuto bajo una presión de aire de 0.42 Kg./cm<sup>2</sup>.  
en un recipiente plástico cerrado de 20 cm. x 20 cm. x 30 cm. In  
mediatamente se colocó un conejillo de Indias dentro del  
20 recipiente y se registró su estado respiratorio usando  
el siguiente esquema de evaluación: 0 - respiración nor  
mal; 1 - respiración poco profunda; 2 - respiración difi  
cultada; 3 - respiración bastante dificultada; 4 - incon  
ciente. La suma de los resultados para el grupo tratado  
25 fue comparada con la suma del grupo de control que calcu

14.4.75

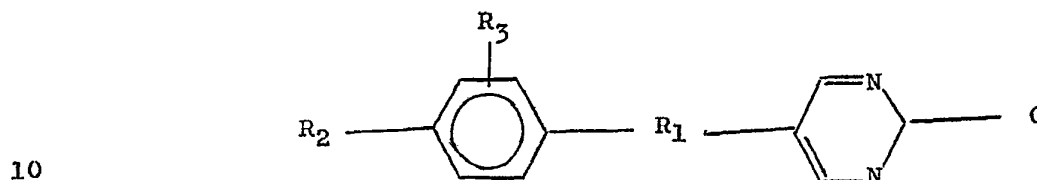
407730



15 ABR. 1975

l6 un "% de retenci6n". Por cada grupo se usaron 8 anima-  
les y todas las pruebas se llevaron a cabo por triplica-  
do.

5 Los compuestos indicados m6s adelante fue-  
ron preparados usando el m6todo del Ejemplo I y se eva-  
luaron para determinar el efecto broncodilatador



Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Punto de fusi6n °C.	% de protec- ci6n	
Teofilina						30	
15	1	H	O	Br	H	211.5-212.5°	90
	2	CH <sub>3</sub>	O	Cl	H	173-174°	55
	3	H	O	Cl	O-Cl	210-211°	47
	4	H	O	H	m-Cl	177.5-178°	22
	5	H	O	H	m-CF <sub>3</sub>	191-192°	26
20	6	H	O	H	H	180-181°	28
	7	H	S	Cl	H	218-220°	63
	8	H	O	F	H	220-221°	66
	9	H	O	CH <sub>3</sub>	H	186.2-187.2°	58

25

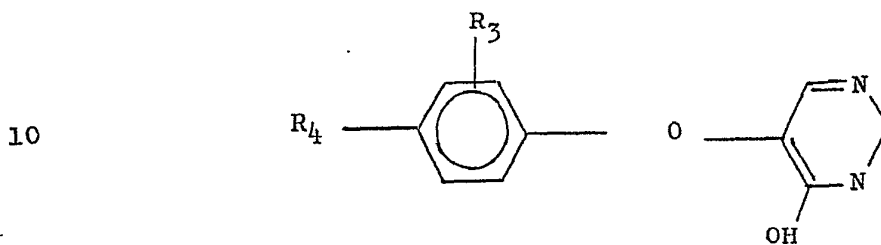
14.4.75

407730



## EJEMPLO IV

Los siguientes compuestos fueron preparados mediante el método del Ejemplo II y se probaron para determinar la actividad broncodilatadora de acuerdo al método del Ejemplo III.



Compuesto	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión °C.	% de Protección	
15	Teofilina			30	
	1	Cl	H	166-167°	92
	2	OCH <sub>3</sub>	H	172-174°	26
	3	F	H	146-147°	80
	4	CH <sub>3</sub>	H	122-124°	47
20	5	CO <sub>2</sub> H	H	279.5-281.5°	10
	6	H	H	189.5-191°	23
	7	H	O-Cl	158-160°	13
	8	H	m-CH <sub>3</sub>	143-145°	28
	9	H	m-Cl	159-161°	13
25	10	Cl	m-Cl	165-166°	

14.4.75

407730



EJEMPLO V

5 Los compuestos que se proporcionan más adelante fueron preparados de acuerdo al procedimiento del Ejemplo I y después se sometieron a ensayo según se indica a continuación para determinar su habilidad para inhibir la secreción de ácido gástrico.

10 Después de una ayuna de 48 horas (tiempo durante el cual se proporcionaron dos cubos de azúcar y acceso libre al agua) ratas hembras encerradas en jaulas individuales (100 - 400 gramos) fueron anesteciadas con éter. El abdomen fue afeitado y a través de una incisión por la parte central se localizó la región gastroduodenal. El píloro fue ligado, la incisión fue cerrada, se administraron las drogas y el animal fue regresado a su jaula y se le permitió que se recuperara de la anestesia.

15 Cuatro horas después el animal fue sacrificado mediante dislocación cervical, se volvió a abrir el abdomen, se removió el estómago y su contenido fue lavado en un vaso de vidrio. El volumen de jugo gástrico fue anotado después de una centrifugación. Muestras excesivamente sucias (con un contenido de sólidos mayor de 0.5 ml.) o muestras con mucha sangre fueron eliminadas.

20 La acidez del jugo gástrico fue determinada titulando con

25

407730

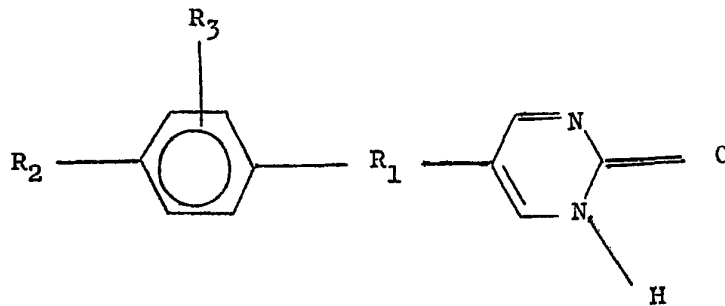


NaOH 0.1N usando fenolftaleína como un indicador. El ácido total liberado fue calculado y expresado como mi croequivalentes de iones hidrógeno/100 gramos de peso corporal/cuatro horas.

5 Las ratas fueron divididas aleatoriamente en grupos de 6 a 10 ratas cada uno y se les administraron drogas inmediatamente después de la ligación del píloro ya sea intravenosamente (por la vena del rabo), subcutánea o intraduodenalmente. Con cada experimento  
10 se trabajó también con un grupo de control apropiado; estos animales recibieron únicamente el vehículo por la misma ruta y en el mismo volumen que los animales trata dos.

Los resultados son presentados como va-  
15 lores promedios de liberación de ácido, ( $\mu\text{Eq H}^+$ /100 g./4 horas)  $\pm$  una desviación standard, y las diferencias entre los promedios de los grupos de control y tra tados son analizadas usando la prueba t-no apareada.

20



25

14.4.75

407730



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Punto de fusión °C.	% de Inhibición con dosis de 50 mg./Kg.
	0	Cl	H	220-221°	-38
5	0	Cl	O-Cl	210-211°	-31
	0	H	m-Cl	177.7-178	-58
	0	H	O-Cl	112-112.8°	-33
	0	CH <sub>3</sub>	H	186.2-187.2°	-48
	0	H	m-CF <sub>3</sub>	191-192°	-17*
10	0	H	H	180-181°	-69
	S	Cl	H	218-220°	-43*
	0	H	m-CH <sub>3</sub>	163.7-164.5°	-42
	0	H	O-CH <sub>3</sub>	208-208.7°	-31

\* = con dosis de 12.5 mg/Kg.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 29 de Octubre de 1971, bajo el número 194.006, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

14.4.75

407730

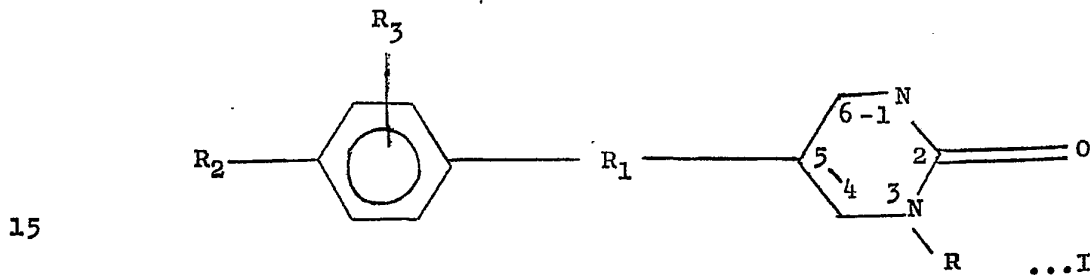


1975

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar nuevas  
pirimidinonas de la fórmula

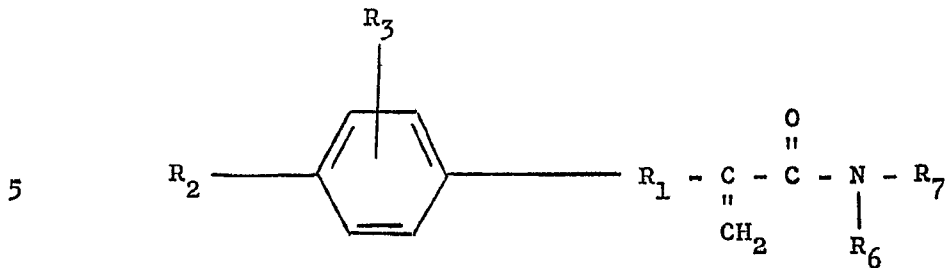


20 y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas,  
en donde: R es hidrógeno o metilo; R<sub>1</sub> es oxígeno o azu-  
fre, R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno o metilo y R<sub>3</sub> es hidróge-  
no, cloro, metilo o triflurometilo, caracterizado por  
calentar un reactivo preparado a partir de etanol, so-  
dio y urea con un compuesto de la fórmula:

25

14.4.75

407730



10 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son según se definieron arriba y  $R_6$  y  $R_7$  son grupos alquilo que tienen hasta 3 átomos de carbono, y se obtiene la pirimidinona mediante acidificación.

2a.- Un procedimiento para preparar nuevas pirimidinonas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

20

Madrid,

15 ABR. 1975

P.A.

Alberto de Eizaguru

Por Poder,

25

14.4.75

JMM/.

