

416906



P.- 54.964
Mö/Pj 0642177

416906

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. ² <u>CO7D</u>

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por DIEZ años
a nombre de CHINOIN GYÓGSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad húngara

con domicilio en 1-5 To u., Budapest IV, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA
DOS DE HOMOPYRIMIDAZOL"
(Clase Internacional CO7d)

23.7.73

- 1 -

416906

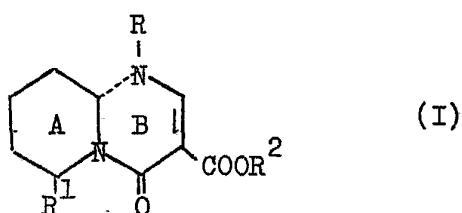


P - 54,964

M8/Pj 06421.77

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general (I)

5



10

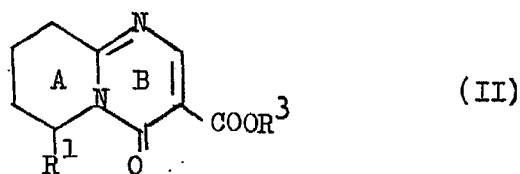
y a sus sales (en donde R, R¹ y R² representan cada uno un grupo alcoholo inferior y la línea de puntos representa un enlace simple o doble), así como también a un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas que con tienen los antedichos compuestos.

15

De acuerdo con el procedimiento del invento se procede del siguiente modo:

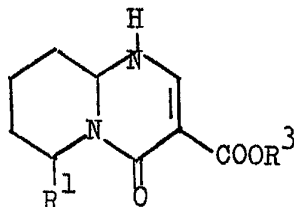
a) un compuesto de la fórmula general (II)

20



es alcoholado y luego reducido, si se desea; o

b) un compuesto de la fórmula general (III)

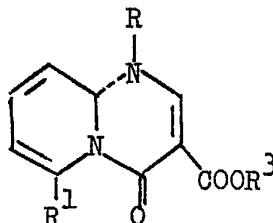


(III)

5

es alcoholado; o

c) un compuesto de la fórmula general (IV)



(IV)

10

es reducido,

15 y, si se desea, el grupo R^3 es convertido en el grupo R^2 o, si se desea, los compuestos obtenidos tal como arriba se describe son convertidos en sus sales o, si se de sea, las sales son convertidas en las bases libres;

20 y los compuestos de la fórmula general I o sus sales son convertidos en productos farmacéuticos por métodos de por sí conocidos.

25 En los compuestos de las fórmulas generales (II), (III) y (IV) R y R^1 representan cada uno un grupo alcohol inferior, R^3 representa hidrógeno o un grupo alcohol inferior, y la línea de puntos representa un enlace simple o doble (en este último caso el compuesto contiene un átomo

416906



de nitrógeno cuaternario).

Los compuestos de la fórmula general (I) poseen buenos efectos analgésicos; su actividad se encuentra entre las actividades de los analgésicos principales y de los analgésicos secundarios. Los compuestos de la fórmula general (I) potencian la narcosis con tiobarbituratos y los efectos de analgésicos narcóticos. Correspondientemente, los productos farmacéuticos que contienen estos agentes activos pueden ser utilizados con buenos resultados en la terapia.

10

De acuerdo con las variantes a) y b) del procedimiento del invento, la alcoholilación se lleva a cabo utilizando un halogenuro, sulfato, fosfato o tosilato de alcoholilo, o diazometano. En calidad de agentes de alcoholilación se pueden utilizar preferiblemente sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, sulfato de dietilo, fosfato de trietilo o compuestos afines.

15

De acuerdo con las variantes a) y c) del procedimiento del invento se puede llevar a cabo una operación de reducción, en la cual operación el anillo A ó B es saturado. Esta operación de reducción se puede llevar a cabo utilizando hidrogenación catalítica. En calidad de catalizador se emplea preferiblemente paladio. La reducción se puede llevar a cabo también con hidruros metálicos complejos, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, borohi-

20

25

416906



druros de metales alcalinos o alcalino-térreos, preferible
mente con borohidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula general (I) o sus
sales pueden ser convertidos en productos farmacéuticos
5 mezclándolos con los aditivos usuales. Entre los productos
farmacéuticos se han de mencionar tabletas, tabletas recu-
biertas, supositorios, cápsulas, preparados inyectables,
polvos, soluciones, suspensiones y emulsiones.

El invento es explicado con detalle ayudándose
10 de los siguientes Ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1.

236,3 g de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-6,7,8,9-
-tetrahidro-homopirimidazol son disueltos en 1000 ml de
etanol anhidro, y se añaden a la solución 132 g de sulfa-
15 to de dimetilo. La mezcla es agitada durante 2 horas a 40
hasta 45°C y luego es dejada cristalizar durante la noche.
Los cristales separados son filtrados y secados. Se obtie-
nen 320 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-
-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio cristalino y de
20 color blanco; punto de fusión 163-165°C. Si se recristali-
za en una cantidad doble de isopropanol, el punto de fu-
sión sube a 164,5-165°C.

Análisis:

Calculado %: C 46,35 H 6,07 N 7,75 S 8,85
25 Encontrado %: C 45,86 H 6,08 N 7,75 S 8,96

416906

11 AG



La reacción se puede llevar a cabo también utilizando otros disolventes, tales como benceno, isopropanol y similares.

5 El producto obtenido es excelentemente soluble en agua, y su toxicidad aguda es extremadamente baja. El compuesto tiene buenas características de resorción. Los valores de DL_{50} del compuesto, determinados en ratas, son los siguientes: i.v.: 225 mg/kg, p.o.: 1600 mg/kg, s.c.: 750 mg/kg. El compuesto tiene un marcado efecto analgésico; su actividad se encuentra entre las actividades de los analgésicos secundarios y de los analgésicos principales. El compuesto potencia en un elevado grado la narcosis con tiobarbituratos y los efectos de analgésicos narcóticos.

15 Debido a las excelentes características de resorción, el efecto se manifiesta con rapidez después de administración por vía oral, y la duración del efecto es muchísimo más larga que la de los analgésicos conocidos.

20 Después de administración por vía intravenosa de una dosis que corresponde a 0,1 veces el valor de DL_{50} , puede observarse una disminución temporal (durante 1 a 3 minutos) de la presión sanguínea.

Ejemplo 2.

25 23,6 g (0,1 moles) de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazol en forma de base son disueltos en 100 ml de yoduro de metilo, y la solución es ca-

416906



5 lentada a reflujo durante una hora. La mezcla es evaporada hasta sequedad. Se obtienen 38 g de residuo cristalino de color amarillo, punto de fusión: 195-196°C. Después de dos recristalizaciones en una cantidad triple de metanol se obtienen 22 g de yoduro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio cristalino, de color amarillo verdoso pálido; punto de fusión: 205-206°C. Una segunda tanda puede ser aislada a partir de las aguas madres.

10

Análisis para $C_{13}H_{19}N_2O_3I$ (378,336):

Calculado %: C 41,28 H 5,06 N 7,40 I 33,55

Encontrado %: C 41,22 H 5,24 N 7,48 I 32,90

Ejemplo 3.

15

116,1 g (0,5 moles) de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-homopirimidazol son disueltos en 500 ml de yoduro de metilo a la temperatura ambiente. La solución es dejada reposar durante 5 días en la oscuridad, en un recipiente cerrado. Durante este período la mezcla es agitada ocasionalmente. Después de 5 días los cristales separados son filtrados, cubiertos con una pequeña cantidad de metanol y secados en aire. Se obtienen 140 g de yoduro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-homopirimidazolio cristalino de color amarillo, punto de fusión: 230-231°C. Después de recristalizar en una cantidad triple de agua, el punto de fusión sube a 236-237°C.

20

25

416906



Análisis para $C_{13}H_{15}N_2O_3I$ (374,188):

Calculado %: C 41,72 H 4,04 N 7,48 I 33,91

Encontrado %: C 41,42 H 3,80 N 7,60 I 33,20

5 Si se reduce el antedicho compuesto, se puede obtener yoduro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio que funde a 205°C.

Ejemplo 4.

10 2,32 g (0,01 moles) de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-homopirimidazol en forma de base son mezclados con 5 ml de acetona que contienen alrededor de 0,5 g de bromuro de metilo por ml. La mezcla es dejada reposar durante 5 días en la oscuridad, en un recipiente cerrado. La base se disuelve lentamente, y de modo simultáneo se separa el producto. Se obtienen 2,1 g de bromuro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-homopirimidazolio, punto de fusión 203-204°C.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_2O_3Br$ (327,194):

Calculado %: C 47,76 H 4,59 N 8,55 Br 24,45

Encontrado %: C 47,62 H 4,67 N 8,39 Br 24,17

20 Si se reduce el antedicho compuesto, se puede obtener bromuro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio.

Ejemplo 5.

25 23,2 g (0,1 moles) de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-homopirimidazol son disueltos en 100 ml de acetona, y se añaden a la solución 13,9 g (0,11 moles) de sulfato de dime

416906



tilo. La mezcla es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 3 días y durante este período la mezcla es agitada con frecuencia. La sustancia cristalina separada es filtrada, cubierta con acetona y secada. Se obtienen 17 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-homopirimidazolio, punto de fusión: 177-178°C. Después de recristalización en una cantidad doble de alcohol el punto de fusión sube a 179-180°C. El producto tiene una buena solubilidad en agua.

10

Análisis para $C_{14}H_{18}N_2O_7S$ (358,374):

Calculado %: C 46,85 H 5,03 N 7,80 S 8,92

Encontrado %: C 46,72 H 4,96 N 7,68 S 8,76

Si se reduce el producto, puede obtenerse metilsulfato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio; punto de fusión: 163°C.

15

Ejemplo 6.

17,0 g (0,1 moles) de nitrato de plata son disueltos en 100 ml de agua, y se añaden en porciones 37,4 g (0,1 moles) de yoduro de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-homopirimidazolio en forma de polvo, en el espacio de 15 minutos, a la solución agitada a la temperatura ambiente. La mezcla es agitada durante una hora adicional a la temperatura ambiente, después de esto el cloruro de plata separado es filtrado y lavado con agua. El producto filtrado de color pardo claro es evaporado hasta sequedad en vacío, a

20

25

416906



una temperatura del baño de 60 a 65°C. Se obtienen 30 g de cristales de color beige en forma de un residuo, punto de fusión: 170-172°C. Después de dos recristalizaciones en una cantidad quintuple de alcohol se obtienen 14 g de nitrato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-homopirimidazolio. Las agujas finas de color beige funden a 176°C. El producto tiene una buena solubilidad en agua; el pH de la solución acuosa es de 6 a 7.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_3O_6$ (309,286)

10 Calculado %: C 50,49 H 4,88 N 13,59

 Encontrado %: C 50,51 H 4,96 N 13,71

Si se reduce el antedicho producto, se obtiene nitrato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio.

15 Ejemplo 7.

118,0 g de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-6,7,8,9-tetrahidrohomopirimidazol son disueltos en 500 ml de benceno anhidro, y se añaden a la solución 85,0 g de sulfato de dietilo. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 2 horas, y después de ello es evaporada hasta sequedad en vacío. El aceite residual de color amarillo es disuelto en 150 ml de isopropanol y es dejado cristalizar durante la noche. Los cristales separados son filtrados y secados. Se obtienen 85 g de producto cristalino casi blanco, punto de fusión: 143-144°C. Después de otra cristaliza

25



416906

5 ción en isopropanol se obtiene etilsulfato de 1-etil-3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio cristalino, de color blanco como la nieve, punto de fusión: 146-147°C. A partir de las aguas madres se pueden separar una segunda y una tercera tandas.

Análisis:

Calculado %:	C 49,20	H 6,70	N 7,18	S 8,20
Encontrado %:	C 49,56	H 6,55	N 7,18	S 8,21

Ejemplo 8.

10 8,0 g de hidróxido de sodio son disueltos en 250 ml de agua y se suspenden en esta solución, a 40 hasta 45°C, 47,7 g de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-1,6,7,8,9,10-hexahidro-homopirimidazol. Después de ello se añaden simultáneamente 50,5 g de sulfato de dimetilo y una solución de 16,0 g de

15 hidróxido de sodio en 100 ml de agua, en el espacio de aproximadamente una hora, a la suspensión agitada con rapidez a 40 hasta 45°C. Después de la adición la mezcla es agitada durante una hora: durante este período es enfriada a la temperatura ambiente. La solución alcalina de color amarillo

20 claro es extraída dos veces con porciones de 250 ml de cloroformo. Las soluciones en cloroformo son combinadas, secadas y evaporadas hasta sequedad en vacío.

25 El aceite amarillento residual es disuelto en 50 ml de acetato de etilo y el disolvente es separado por destilación. Se repite esta operación con el fin de eliminar

416906



los vestigios de cloroformo. El aceite residual de color amarillo cristaliza con rapidez al enfriar. Se obtiene un producto bruto cristalino de color amarillo, punto de fusión: 105-108°C. Después de recrystalizar en una cantidad doble de acetato de etilo absoluto se obtiene 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahidro-homopirimidazol cristalino de color blanco, punto de fusión: 116°C.

Ejemplo 9.

362,4 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-3-carboetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio son disueltos en 1500 ml de agua y se añade gota a gota una solución de 37,84 g de borohidruro de sodio en 300 ml de agua, en el espacio de aproximadamente 1,5 horas, a la solución agitada. Se inicia una reacción exotérmica y la temperatura sube desde 20°C hasta 45°C. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas más, y durante este período se enfría hasta aproximadamente 20 a 25°C. Con el fin de descomponer el exceso de borohidruro de sodio, la mezcla de reacción es acidificada con ácido clorhídrico diluido a pH 3, y después de ello la mezcla es neutralizada con solución de bicarbonato de sodio. La solución acuosa es filtrada a través de una pequeña cantidad de carbón activo y el producto filtrado es extraído dos veces con 1500 ml cada vez de cloroformo. Las soluciones en cloroformo son combinadas y evaporadas hasta sequedad y el aceite residual es lavado dos

416906

11



veces con 1500 ml de acetato de etilo. El residuo oleoso de color amarillo obtenido cristaliza al enfriar. El producto bruto funde a 107-109°C. Después de recristalización en acetato de etilo anhidro se obtiene 1,6-dimetil-3-carboetoxi-
5 -4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahidro-homopirimidazol cristalino, de color blanco. Punto de fusión: 116°C.

Análisis:

Calculado %: C 61,80 H 7,97 N 11,14

Encontrado %: C 62,04 H 8,15 N 11,18

10

Ejemplo 10.

8,0 g (0,2 moles) de hidróxido de sodio son disueltos en 250 ml de agua, y se suspenden en la suspensión alcalina 47,7 g (0,2 moles) de 3-carboetoxi-4-oxo-6-metil-
15 -1,6,7,8,9,10-hexahidro-homopirimidazol. Después de ello se añaden simultáneamente 61,7 g de sulfato de dietilo y una solución de 16,0 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua, en el espacio de una hora, a la mezcla agitada a 40 hasta 45°C. Después de la adición la mezcla es agitada du
20 rante una hora; durante este período se enfría hasta aproximadamente 20 a 25°C. La mezcla es extraída dos veces con 250 ml cada vez de cloroformo. Las soluciones en cloroformo son combinadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo oleoso cristaliza para formar un producto bruto cristalino de color amarillo, que funde a 100 hasta 102°C. Después de
25 recristalización en acetato de etilo se obtiene 6-metil-3-

416906



-carboetoxi-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahidro-homopirimidazol
cristalino de color blanco; punto de fusión: 112°C.

Ejemplo 11.

39,0 g de etilsulfato de 1-etil-3-carboetoxi-4-
5 -oxo-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolio son di-
sueltos en 150 ml de agua y después de ello se añade gota
a gota a la mezcla agitada, en el espacio de 30 minutos,
una solución de 3,8 g (0,1 moles) de borohidruro de sodio
en 30 ml de agua. Se inicia una reacción exotérmica y la
10 temperatura sube a 45°C. Después de agitar durante una ho-
ra la mezcla es acidificada con ácido clorhídrico frío has-
ta pH 3 y después de ello la mezcla es neutralizada con
solución de bicarbonato de sodio. La solución neutra es
filtrada a través de una pequeña cantidad de carbón acti-
15 vo y el producto filtrado es extraído dos veces con 150
ml cada vez de cloroformo. La solución en cloroformo es
tratada tal como se describe en el Ejemplo 9 para producir
1-etil-6-metil-3-carboetoxi-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahidro-
-homopirimidazol, punto de fusión: 112°C.

20

Análisis:

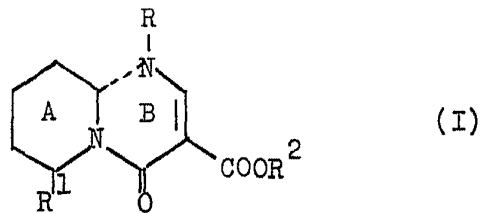
Calculado %:	C	63,10	H	8,32	N	10,50
Encontrado %:	C	62,30	H	8,17	N	10,38

41690611 A



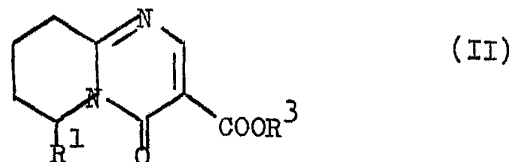
REIVINDICACIONES

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de com
puestos de la fórmula general (I) y sus sales



10

en donde R, R¹ y R² representan cada uno un grupo alcoholo inferior y la línea de puntos representa un enlace simple o doble, así como para la preparación de composiciones far
macéuticas que contienen dichos compuestos, en que a) un
15 compuesto de la fórmula general (II)

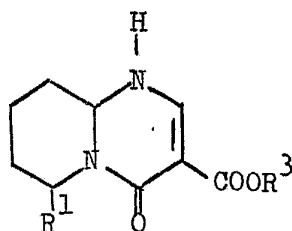


20

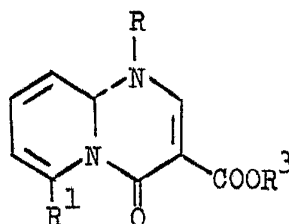
- en que R¹ representa un grupo alcoholo inferior, y R³ re
presenta hidrógeno o un grupo alcoholo inferior -, es al-
coholado y luego reducido, si se desea; o b) un compuesto
de la fórmula general (III)

17.7.73

416906



- en que R^1 representa un grupo alcoholo inferior y R^3 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior - es alcoholado; o c) un compuesto de la fórmula general (IV)



15
20
- en que R y R^1 representan cada uno un grupo alcoholo inferior, R^3 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior y la línea de puntos representa un enlace simple o doble - es reducido y, si se desea, el grupo R^3 es convertido en un grupo R^2 o, si se desea, los compuestos obtenidos tal como arriba se describe son convertidos en sus sales o, si se desea, las sales son convertidas en las bases libres, y, si se desea, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales son convertidos en productos farmacéuticos por métodos de por sí conocidos.

25
2ª.- Un procedimiento según se reivindica en las variantes a) o b) de la reivindicación 1ª, en que la alcohol

416906

-8 JUN.



lación se lleva a cabo utilizando sulfatos, halogenuros, fosfatos, tosilatos de alcohol o diazometano.

5 3ª.- Un procedimiento según se reivindica en las variantes a) o c) de la reivindicación 1ª, en que la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador, preferiblemente en presencia de paladio.

10 4ª.- Un procedimiento según se reivindica en las variantes a) o c) de la reivindicación 1ª, en que la reducción se lleva a cabo utilizando hidruros metálicos complejos, preferiblemente borohidruro de sodio.

5ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE HOMOPYRIMIDAZOL.

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

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

20

Madrid, -8 JUN. 1974

P.A.

Oficina de Legados
[Handwritten signature]

27-5-74
jui