



418571

Ex.: COLO// RBK

418571

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK
 GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, de
 nacionalidad alemana, domiciliada en D-775
 Konstanz Byk-Gulden-Str. 2 (ALEMANIA); por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM
 PUESTOS DE 4(1H)-PIRIMIDINONA".

-----oooDDOooo-----

5

Desde hace largo tiempo se conocen derivados de la
 pirazolo $\bar{3}$,4-d $\bar{7}$ -pirimidina, que tienen propiedades inhibido
 ras de enzimas. Así, por ejemplo, la 4-hidroxi-1H-pirazolo $\bar{3}$,4-
 d $\bar{7}$ pirimidina, que es conocida por la designación de "Alopu-
 rinol", inhibe a la enzima xantinoxidasa. Esta enzima catali-
 za en vivo la oxidación de derivados de purina para formar
 ácido úrico. De igual manera, el Alopurinol reprime la oxida-
 ción de 6-mercapto-purina para formar ácido 6-tioúrico (memo-
 ria de publicación alemana 1.904.894). Dado que el Alopurinol
 disminuye intensamente las cantidades de ácido úrico formadas
 en el metabolismo de purina, es utilizado terapéuticamente pa

10

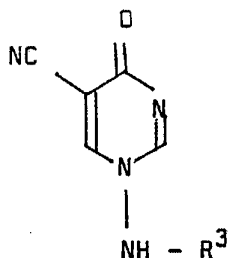
418571

- 7 SEP. 1973



ra el tratamiento de la artritis o gota. Una desventaja del Alopurinol es, no obstante, el hecho de que tiene una toxicidad aguda relativamente alta y en comparación con su toxicidad, se le utiliza en dosis relativamente elevadas, dentro del margen de 100 a 800 mg por persona y por día. Por lo tanto, era deseable desarrollar productos que al tiempo que tuviesen una toxicidad esencialmente menor también inhibiesen la xantinoxidasa y pudieran ser utilizados para el tratamiento de la artritis.

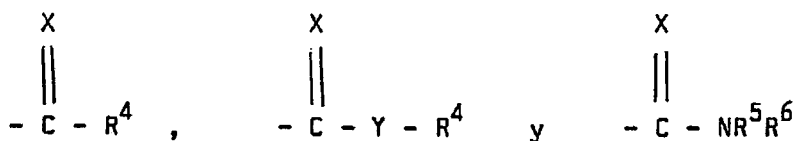
Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de 4(1H)-pirimidinona de la fórmula general I



15

y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en donde R³ significa el radical acilo de un ácido orgánico, tal como ácido carbónico o un ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo, y preferiblemente significa uno de los siguientes radicales

20



25

en donde R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 14 átomos de carbono,

418571



en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo sustituido por grupos alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto de cadena recta o
5 ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, halógeno, grupos trifluorometilo, nitro y/o ciano, o preferiblemente no sustituido, o un radical fenilalcoholo, siendo el radical alcoholo de cadena recta o ramificada y teniendo 1 a
10 6, preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono y pudiendo el radical fenilo estar sustituido con los radicales arriba citados, y en donde los radicales alcoholo o cicloalcoholo pueden estar sustituidos eventualmente con un grupo básico formador de sales, especialmente un grupo $-NR^5R^6$;
15 R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcoholo con 3 a 6
20 átomos de carbono, o R^5 y R^6 forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo tal como -O- o -S-, o por un grupo $-NR^7-$, por ejemplo un grupo 3-aza- o 3-tia-, preferiblemente un grupo
25 3-oxa-pentametileno, y especialmente un grupo pentametileno;

41857

7 SEP



X significa un átomo de azufre o un grupo $-NR^7-$, especialmente un átomo de oxígeno;

Y significa un átomo de azufre o especialmente un átomo de oxígeno; y

5 R^7 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 7, especialmente 1 a 5 átomos de carbono.

Un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con hasta 7 átomos de carbono es, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o 10 ter.-butilo, pentilo, isopentilo, 1- ó 2-metilbutilo, ter.-pentilo, hexilo, isohexilo, 1-, 2- ó 3-metil-pentilo, 1-, 2- ó 3-etil-butilo, 1,2-, 1,3- ó 2,3-dimetil-butilo, heptilo o isoheptilo; no obstante, puede también ser insaturado y entonces es por ejemplo un grupo vinilo, alilo, 2-metil-alilo, propen-1-ilo, buten-1- ó 2-ilo, 2-metil-propen-1-ilo, propin-1- 15 ó 2-ilo, penten-1-, -2-, -3- ó -4-ilo, hexen-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-ilo, hepten-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-ilo o penta dien-1,4-, -1,3- ó 2,4-ilo.

El grupo alcoxi o alcohilmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, un 20 grupo alcoxi derivado de los grupos alcohilo con hasta 7 átomos de carbono arriba citados, tal como por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi o ter.-butoxi, o un grupo alcohilmercapto derivado de éstos, tal como por ejemplo un grupo metilmercapto, etilmercapto, 25 propilmercapto, isopropilmercapto o butilmercapto.

Un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono

41857



es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, 2- ó 3-metil-ciclopentilo o preferiblemente un grupo ciclohexilo.

Un átomo de halógeno es un átomo de flúor o yodo, especialmente un átomo de cloro o bromo.

5 Un grupo alcoxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono es un grupo alcoxicarbonilo derivado de uno de los grupos alcoxi con hasta 4 átomos de carbono arriba citados, tal como, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo.

10 Un radical fenilalcohilo es, por ejemplo, un radical 1- ó 2-fenil-etilo, preferiblemente un radical bencilo.

15 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas y correspondientemente pueden ser utilizados como medicamentos. Tienen especialmente un efecto inhibitorio nuevo en su género para tal grupo de sustancias frente al fermento xantinoxidasa y poseen una toxicidad extraordinariamente pequeña. Los nuevos compuestos producen en ratas, en el caso de administración por vía peroral, una pronunciada disminución del nivel de ácido úrico en la sangre.

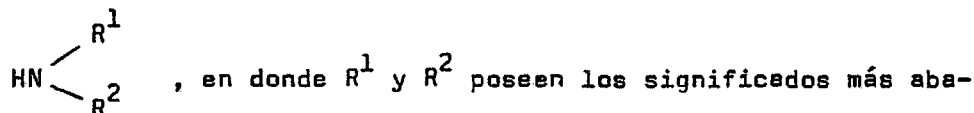
20 Los nuevos compuestos y sus sales farmacológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos pueden ser utilizados, por lo tanto, como valiosos agentes terapéuticos, preferiblemente para el tratamiento de la artritis, y además 25 como agentes para el tratamiento de la insuficiencia coronaria y con efecto antiarrítmico, así como en calidad de valio-

27 SEP. 1973

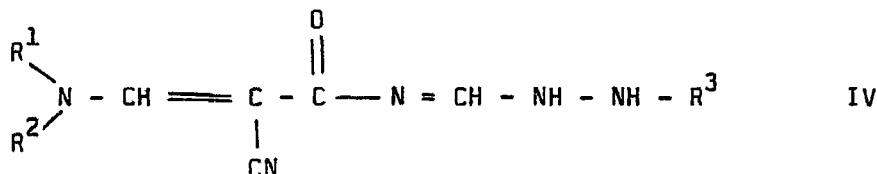


esos productos intermedios, por ejemplo para la preparaci3n de otros compuestos, especialmente compuestos farmacol3gicamente activos.

5 Por ejemplo, por reacci3n de los compuestos de la f3rmula I de acuerdo con el invento con aminas de la f3rmula



jo citados para la f3rmula II, se pueden obtener compuestos de la f3rmula IV



10 en donde R^1 y R^2 poseen los significados citados para la f3rmula II y R^3 posee los significados citados para la f3rmula I, los cuales compuestos tambi3n poseen un efecto inhibitorio frente al fermento xantinoxidasa, tienen una peque1a toxicidad y, por lo tanto, pueden ser utilizados como valiosos agentes terap3uticos, preferiblemente para el tratamiento de la
15 artritis. La reacci3n del compuesto de f3rmula I con una amina HNR^1R^2 se lleva a cabo en este caso preferiblemente en un disolvente org3nico inerte o mezcla de disolventes org3nicos inertes, tal como por ejemplo en benceno, tolueno, xileno,
25 dioxano, acetato de etilo, cloroformo, dimetilformamida o en alcoholes, tales como por ejemplo etanol o isopropanol y preferiblemente en metanol, con enfriamiento o a temperatura elevada, preferiblemente a temperaturas entre 0° y 100°C, espe-

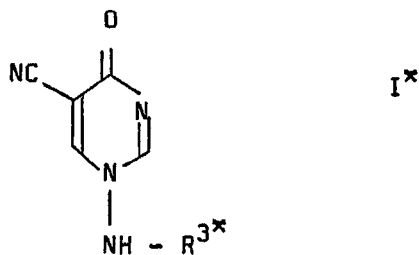
418571



cialmente entre 20 y 30°C.

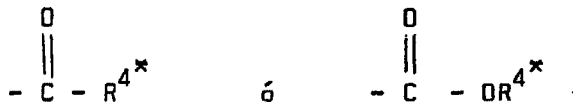
Poseen efectos especialmente buenos entre esta clase de compuestos los compuestos de 4(1H)-pirimidinona de la fórmula general I^x

5



y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, en donde R^{3x} signifique un grupo

10



o además un grupo



15

R^{4x} significa un radical alcohol de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical fenilo o un radical bencilo o además un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido un radical alcoholo o cicloalcoholo even-

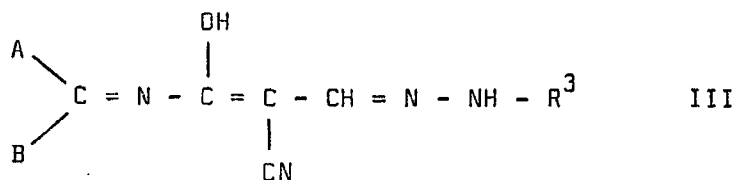
20

418571



nifican un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada con
1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, o en donde
R¹ y R² forman conjuntamente un grupo alcoholileno con 2 a 5
átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios gru-
5 pos metileno pueden estar reemplazados por un heteroatomo tal
como -O- o -S-, o por un grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-
aza- o 3-tia-, preferiblemente 3-oxa-pentametileno y especial-
mente un grupo pentametileno, significando R⁷ un átomo de hi-
drógeno o un radical alcoholilo con 1 a 7, especialmente 1 a 5
10 átomos de carbono; o

b) se calienta y/o se trata con un ácido orgánico o inorgánico
sin presencia o en presencia de un disolvente orgánico libre
de oxígeno o de nitrógeno, a un 2-hidrazonometil-3-hidroxi-
4-aza-2,4-pentadienonitrilo sustituido de la fórmula gene-
15 ral III

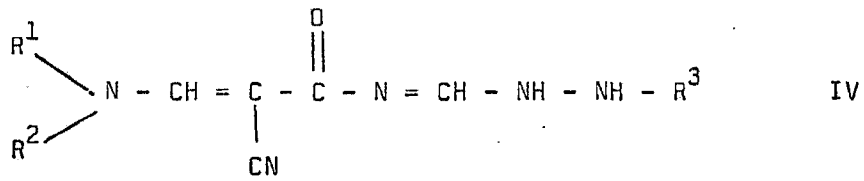


o su tautómero o sal con un ácido orgánico o inorgánico, en
donde A y B son diferentes y significan un átomo de hidró-
geno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 7 átomos de
20 carbono de cadena recta o ramificada, o un grupo -NR⁸R⁹ o
-N(R⁸)C(=O)R⁹, en que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y sig-
nifican un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo de cadena
recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de
carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar

418571



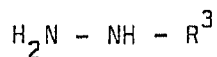
reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, o R⁸ y R⁹ forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O- o -S-, o por un grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-aza- ó 3-tia-, preferiblemente un grupo 3-oxa-pentametileno, y especialmente un grupo pentametileno, significando R⁷ un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 7, especialmente 1 a 5 átomos de carbono, y R³ tiene los mismos significados que en la fórmula general I; o c) se calienta y/o se trata con un ácido orgánico o inorgánico a un compuesto de la fórmula general IV



o su tautómero o sal con un ácido orgánico o inorgánico, en donde R¹, R² y R³ poseen los mismos significados que en la fórmula general II y R¹ y R² significan además un radical fenilo y uno de los radicales R¹ y R² significan también un átomo de hidrógeno; o

d) se hace reaccionar cianacetamida con un ortoéster trialcoholico de ácido fórmico (HC(OR)₃) o un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico orgánico (R¹COOCH(OR)₂) en presencia de un anhídrido de ácido, y el producto de reacción obtenido se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de la fórmula V

418571



V

en donde R^3 tiene los mismos significados que en la fórmula general I,

5 y, cuando se desea, en un compuesto obtenido de acuerdo con a), b), c) o d), con un grupo formador de sales, se transforma un compuesto libre en su sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible.

10 Un grupo alcohileno con 2 a 5 átomos de carbono, formado a partir de los radicales R^1 y R^2 ó R^5 y R^6 es de cadena recta o ramificada, y es, por ejemplo, un grupo etileno, trimetileno, 1- ó 2-metil-etileno, tetrametileno, 1-, 2- ó 3-metil-trimetileno, 1- ó 2-etil-etileno o pentametileno.

15 De acuerdo con la variante a) se trabaja sin presencia o preferiblemente en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes orgánicos, tal como por ejemplo en benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida, acetato de etilo o cloroformo, preferiblemente en alcoholes, especialmente en metanol, con enfriamiento o a temperaturas elevadas, preferi-
20 blemente entre 0°C y 60°C, y especialmente a 20°C.

De acuerdo con las variantes b) y c) los compuestos de las fórmulas III ó IV son calentados en presencia o sin
25 presencia de disolventes o mezclas de disolventes orgánicos inertes, preferiblemente a temperaturas de 100 hasta 180°C; o son tratados con ácidos orgánicos o inorgánicos en presencia o sin presencia de disolventes o mezclas de disolventes orgá-

418571



nicos, con enfriamiento o a temperaturas elevadas, preferible-
mente a 0° hasta 100°C, especialmente a 70° hasta 100°C, y
convenientemente en condiciones anhidras, trabajándose en la
variante b) en el caso de ausencia de ácido en un disolvente or
5 gánico libre de oxígeno o de nitrógeno tal como un hidrocarburo
o un hidrocarburo halogenado. Disolventes orgánicos apropia-
dos son, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y orto-dicloro-
benceno. En calidad de ácidos orgánicos o inorgánicos pueden
utilizarse en a), b) o c), por ejemplo: hidrácidos halogenados,
10 preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido para-toluensulfóni-
co, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido perclórico, uti-
lizándose para b) o c) de modo preferible ácido acético. Los
ácidos utilizados para la realización de la reacción de cierre
de anillo a) deben presentarse al menos en cantidades catalíti-
cas. Si la reacción de cierre de anillo b) o c) se efectúa en
15 presencia de ácidos, éstos también deben de estar presentes
al menos en cantidades catalíticas.

De acuerdo con la variante de procedimiento d) se
hace reaccionar cianacetamida con un ortoéster trialcohílico
20 de ácido fórmico o con un éster dialcoximetílico de un ácido
orgánico en presencia o preferiblemente sin presencia de disol-
ventes orgánicos inertes, por ejemplo benceno, tolueno, xile-
no u orto-diclorobenceno, trabajándose a la temperatura am-
biente o preferiblemente a temperaturas de 50° hasta 150°C.,
especialmente de 80° hasta 120°C, o a la temperatura de ebu-
llición del disolvente. En este caso, en el caso de la reac-
25 ción de cianacetamida con ortoésteres trialcohílicos de ácido

418571



5 fórmico se trabaja convenientemente en presencia de cantidades por lo menos equimolares de anhídrido, y en el caso de la reacción de cianacetamida con ésteres dialcoximetílicos se trabaja en presencia de cantidades por lo menos catalíticas de anhídrido, empleándose los ortoésteres o los ésteres dialcoximetílicos preferiblemente en un exceso, especialmente en una cantidad molar 2 a 4 veces mayor, referida a la cianacetamida.

10 La reacción del producto de reacción, obtenido a partir de cianénetamida y ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico orgánico, con el derivado de hidrazina V se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en cloroformo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida
15 y especialmente acetato de etilo con enfriamiento, a la temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas elevadas, especialmente entre 50 y 150°C, o a la temperatura de ebullición del disolvente.

20 Los ortoésteres trialcohílicos de ácido fórmico $HC(OR)_3$ son aquellos en los cuales R significa un grupo alcohol con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, y especialmente el ortoéster trimetílico o el ortoéster trietílico de ácido fórmico.

25 Esteres dialcoximetílicos de ácidos carboxílicos orgánicos $R^1COOCH(OR)_2$ son aquellos en los cuales R^1 significa un radical orgánico, por ejemplo arilo, aralcoholo, cicloalcoholo y preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo al-

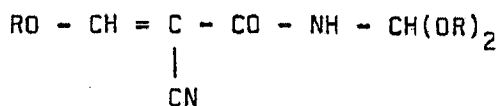
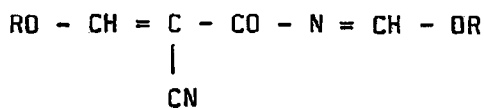


cohilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y R significa un grupo alcohol con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y especialmente el acetato de (dimetoximetilo) o el acetato de (dietoximetilo).

5 Los anhídridos de ácido son anhídridos o anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos orgánicos preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo anhídrido de ácido propiónico o anhídrido de ácido butírico, y especialmente anhídrido acético o anhídrido mixto de ácido fórmico y ácido acético. En tal caso puede ser conveniente añadir, además del anhídrido (por lo menos cuando se trata de uno diferente de un anhídrido mixto que contiene el componente de ácido fórmico), una cantidad por lo menos catalítica de ácido fórmico, con lo cual se disminuye el tiempo de reacción.

10 El producto de reacción obtenido por reacción de cianacetamida con ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o con un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico orgánico es, según las mediciones de RMN, una mezcla de

20



o de sus formas tautómeras, en donde R posee los significados arriba citados.

418571



Las condiciones de reacción de las reacciones arriba descritas se escogen en tal caso tomando en consideración todos los sustituyentes que se encuentran en los participantes en la reacción.

5 El invento concierne también a aquellas formas de realización del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que puede obtenerse de una cualquiera de las etapas del procedimiento como producto intermedio, y se realizan las etapas adicionales del procedimiento o se interrumpe el procedimiento en una cualquiera de las etapas, o se forma un compuesto utilizado como sustancia de partida en las condiciones de reacción o se le utiliza en forma de un derivado capaz de reaccionar, en una forma tautómera o en forma de una sal.

10
15 Los nuevos compuestos con grupos básicos formadores de sales, tales como por ejemplo grupos $-NR^5R^6$, dependiendo de las condiciones de reacción pueden obtenerse en forma libre o en forma de sus sales, las cuales formas son susceptibles de ser transformadas unas en otras de modo de por sí conocido.

20 Las sales de los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fácilmente solubles en agua o difícilmente solubles en agua, pudiendo utilizarse las sales difícilmente solubles especialmente para la preparación de formas de liberación retardada de los compuestos de acuerdo con el invento.

25

En calidad de sustancias de partida para los modos de procedimiento del presente invento se utilizan preferible

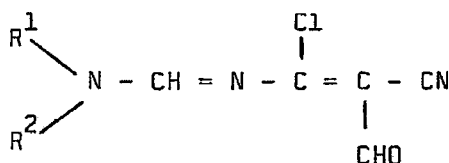
418571



mente aquellos que conducen a los compuestos arriba especificados como especialmente valiosos.

Las sustancias de partida de la fórmula general II se describen en la solicitud de patente luxemburguesa nº -
5 66.037, de enunciado "3-cloro-2-hidrazonometil-4-aza-2,4-pentadienonitrilos sustituidos, procedimientos para su preparación y medicamentos que los contienen", y las sustancias de partida de la fórmula general III se describen en la solicitud de patente luxemburguesa nº 66.038, de enunciado "2-hidra
10 zonometil-3-hidroxi-4-aza-2,4-pentadienonitrilos sustituidos y procedimientos para su preparación".

Los 3-cloro-2-hidrazonometil-4-aza-2,4-pentadienonitrilos de la fórmula II y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos se obtienen haciendo reaccionar formilazapentadieno
15 nitrilos de la fórmula

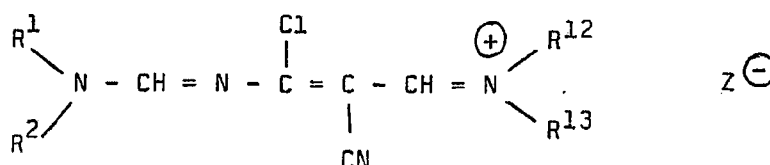


en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula II, con un compuesto $R^3-NH-NH_2$, en donde R^3 posee los significados indicados para la fórmula II y, cuando se
20 desea, en un compuesto obtenido, con un grupo formador de sales, se transforme un compuesto libre en una de sus sales, especialmente sales farmacológicamente compatibles, o se trans

418571



forma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible. En este caso se trabaja preferiblemente en un disolvente orgánico inerte o en una mezcla de disolventes orgánicos inertes, tal como
5 por ejemplo en benceno, tolueno, xileno, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, dimetilformamida, o en alcoholes, tales como por ejemplo etanol o isopropanol, con enfriamiento o a temperatura elevada, preferiblemente a temperaturas entre 0° y 100°C o a la temperatura de ebullición del disolvente, especialmente entre 20° y 60°C. Los formilazapentadienonitrilos
10 utilizados como sustancias de partida están descritos en la solicitud de patente luxemburguesa nº 66.036, de enunciado "formilazapentadienonitrilos sustituidos y procedimientos para su preparación". Se obtienen hidrolizando una sal de azapentadienilidena monio de la fórmula general
15



en donde R^1 , R^2 , R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y significan
20 un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, o en donde R^1 junto con R^2 y/o R^{12} junto con R^{13} forman un grupo alcohileno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo,
25 tal como -O-, -S-, o por el grupo $-NR^7$, por ejemplo un grupo

418571



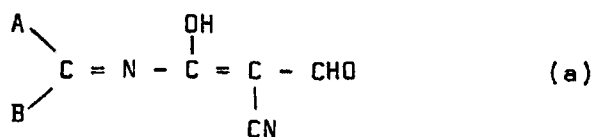
3-aza- o 3-tia-, preferiblemente un grupo 3-oxa-pentametileno, y especialmente un grupo pentametileno, significando R^7 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y Z^{\ominus} representa un equivalente de un anión de un ácido orgánico o inorgánico y, cuando se desea, se transforma un compuesto libre obtenido en una sal, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal. La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en un medio acuoso-orgánico, es decir en presencia de disolventes orgánicos solubles en agua o miscibles con agua, con enfriamiento, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, preferiblemente a -20° hasta $+50^{\circ}\text{C}$, y especialmente a 20° hasta 30°C ; en este caso se trabaja convenientemente en presencia de un estabilizador apropiado, preferiblemente en presencia de pirogalol. La proporción de agua/disolvente orgánico puede ser hecha variar dentro de amplios límites, bajandose convenientemente con una proporción de 1:10 hasta 10:1. Disolventes orgánicos en el medio de reacción acuoso-orgánico son disolventes solubles en agua o miscibles con agua, por ejemplo alcoholes, tales como por ejemplo metanol, isopropanol, butanol, glicoles, tales como por ejemplo trietilén-glicol o 1,2-propandiol, dioxano, glicoléteres tales como por ejemplo dietilenglicol-dimetiléter, cetonas, tales como por ejemplo acetona o metil-etil-cetona, formamida, dimetil-formamida o dimetilsulfona, de los cuales se pueden utilizar uno o varios juntamente con agua, y especialmente etanol o acetonitrilo.

418571

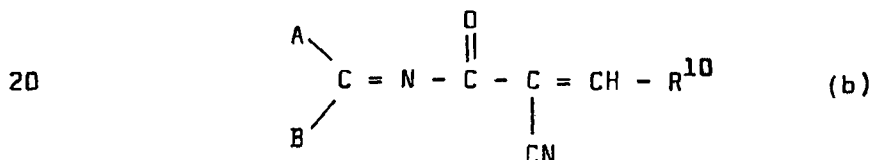


Z[⊖] es preferiblemente un equivalente de un anión de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, por razones de técnica de procedimiento especialmente de un anión que forma con el catión de la fórmula indicada una sal difícilmente soluble en agua, por ejemplo un equivalente de un anión de ácido pícrico, estífnico, picrolónico, hexacloroplatínico, yodhídrico o tetrafluorobórico, y en primer término el perclorato. Las sales de azapentadienilidenamonio de la fórmula indicada son conocidas o pueden ser preparadas de manera conocida mediante formilación según Vilsmeier a partir de dinitrilo de ácido malónico, éster de ácido cianacético o cianacetamida (véase memoria de patente belga 739.243).

Los 2-hidrazonometil-3-hidroxi-4-aza-2,4-pentadienilnitrilos de la fórmula III y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



o de la fórmula



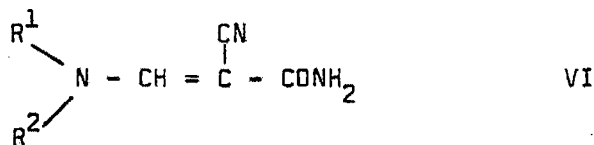
o sus tautómeros, en donde R¹⁰ representa un grupo -OR¹¹, -SR¹¹ o -NR⁵R⁶; R¹¹ significa un radical alcoholo, fenilo o

418571



fenilalcohilo y A, B, R⁵ y R⁶ poseen los significados antes citados, pero A y B en la fórmula (b) no significan ningún grupo alcoxi, con un compuesto R³-NH-NH₂, en donde R³ posee los significados indicados en la fórmula III y, cuando se desea, en un compuesto obtenido, con un grupo formador de sales, se transforma un compuesto libre en las sales, especialmente sales farmacológicamente compatibles, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en cloroformo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida o acetato de etilo con enfriamiento o a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente, o preferiblemente a la temperatura ambiente. Los compuestos utilizados en este caso como sustancias de partida son conocidos o se obtienen de acuerdo con métodos conocidos.

Las sustancias de partida de la fórmula general IV pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R¹ y R² poseen los significados indicados para la fórmula IV, con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico, por ejemplo el ortoéster tristílico de ácido fórmico, o con un acetato de (dialcoximetilo) por ejemplo acetato de (dietoximetilo), en presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo anhí-

418571



drido acético, y haciendo reaccionar el producto de reacción
obtenido con un derivado de hidrazina V de la fórmula
 $H_2N-NH-R^3$ en donde R^3 posee los significados antes indicados. La
reacción del compuesto de fórmula VI con ortoéster trialcohí-
lico de ácido fórmico o con acetato de (dialcoximetilo) se
5 lleva a cabo en presencia o preferiblemente sin presencia de
un disolvente orgánico inerte, y convenientemente a temperatu-
ras entre 50° y $150^\circ C$, trabajándose con ortoésteres trialcohí-
licos de ácido fórmico, convenientemente en presencia de can-
tidades por lo menos equimolares de anhídrido, y con acetato
10 de (dialcoximetilo) en presencia de cantidades por lo menos
catalíticas de anhídrido, y empleándose el componente de ortoés-
ter o de acetato preferiblemente en un exceso, como por ejem-
plo en una cantidad molar 2 a 4 veces mayor referida a com-
puestos de fórmula VI. La reacción ulterior del producto de
15 reacción, obtenido a partir del compuesto de fórmula VI y
ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o acetato de (dialco-
ximetilo), con el derivado de hidrazina de fórmula V se lleva
a cabo preferiblemente en acetato de etilo a la temperatura
20 ambiente.

Los compuestos de fórmula VI pueden ser obtenidos
por reacción, por ejemplo calentamiento a $50^\circ C$ de cianacetami-
da con formamidoacetales $R^1R^2N-CH(OR)_2$, en donde, R, R^1 y R^2
poseen los significados antes citados. De acuerdo con la me-
25 moria de patente belga 727.754 pueden ser preparados también
por calentamiento, por ejemplo de morfolina con ortoéster tri-
tílico de ácido fórmico y cianacetamida.

418571



Los ésteres dialcoximetílicos de un ácido carboxílico orgánico pueden ser preparados por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito por J.W.Scheeren und W.Stevens Rec. 85 /1966 / 793.

5 Los compuestos de la fórmula V son conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. Derivados de hidrazina de la fórmula V, en donde R³ significa un grupo acilo, pueden ser preparados por reacción de los correspondientes ésteres de ácido clorofórmico con hidrato de hidrazina de
10 acuerdo con H. Böshagen und J. Ullrich, Chem. Ber. 92 /1959 / 1478-80.

La 4-fenilsemicarbazida se puede obtener a partir de fenilurea e hidrato de hidrazina (véase Houben-Weil, volumen 8, 167; Organic Synthesis Coll. Vol. I, 2ª edición 1948, página 450); la 4,4-dimetilsemicarbazida puede obtenerse a partir
15 de dimetilamida de ácido clorofórmico e hidrato de hidrazina; la 4-metilsemicarbazida puede obtenerse a partir de metilisocianato e hidrato de hidrazina (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 62 5;C. 1944, 541).

20 Pueden prepararse medicamentos que contengan uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento en forma libre o en forma de una sal por adición de ácido farmacológicamente compatible en calidad de sustancia activa, eventualmente también en mezcla con otras sustancias farmacológicamente
25 activas. Estos medicamentos pueden ser preparados de modo usual, combinando la sustancia activa con un excipiente farmacéutico, tal como un material de carga, un agente diluyente, un agente

418571



corrector del sabor y/o otros componentes usuales para medicamentos. Los agentes pueden ser preparados por ejemplo en estado sólido en forma de tabletas o cápsulas, o en forma líquida en forma de soluciones o suspensiones. Los excipientes farmacéuticos pueden contener también los aditivos diluyentes o de formación de tabletas usuales, tales como polvo de celulosa, fécula de maíz, lactosa y talco, tal como son usuales para estos fines.

La producción de los preparados farmacéuticos se efectúa de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación o gregado. Los preparados farmacéuticos contienen aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 75%, preferiblemente aproximadamente 1% hasta aproximadamente 50% de la sustancia activa. La administración se puede efectuar por vía enteral, por ejemplo oral, o parenteral, encontrándose las dosis individuales entre 10 y 1000 mg, preferiblemente entre 50 y 500 mg de sustancia activa.

Las dosis indicadas pueden ser administradas de 1 hasta 4 veces por día, por ejemplo en las comidas y/o por la noche. La dosis individual, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento se ajustan en estos casos a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad.

Por lo tanto, es objeto del invento también la utilización en medicamentos, especialmente para el tratamiento de la artritis, y además también contra la insuficiencia cardíaca y la arritmia, los cuales medicamentos están caracterizados por un contenido de uno o varios compuestos de la fórmula general I

4185717 SEP



en forma libre o en forma de sales farmacológicamente compatibles, así como también la preparación de tales medicamentos.

Ejemplo de una carga para la preparación de 75.000 tabletas cada una con 100 mg de sustancia activa.

5

Componentes:

7,500 kg. de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato

4,875 kg. de fécula de maíz

0,225 kg. de ácido silícico amorfo

0,300 kg. de laurilsulfato de sodio

10

0,375 kg. de polivinilpirrolidona

1,200 kg. de pectina

1,375 kg. de talco

0,375 kg. de estearato de magnesio

15,000 kg.

15

La sustancia activa, la fécula de maíz, el ácido silícico amorfo y el laurilsulfato de sodio son mezclados y tamizados. Esta mezcla es humedecida con una solución de la polivinilpirrolidona en 2,4 litros de etanol, y es granulada a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,25 mm.

20

El granulado es secado a 40°C y mezclado con la pectina, el talco y el estearato de magnesio. Ésta mezcla es comprimida sobre un rotor circular para formar tabletas cada una de 200 mg y 8 mm de diámetro.

418571

7 SEP 1973



Ejemplo de una carga para la preparación de 200.000 cápsulas
cada una con 100 mg de sustancia activa

Componentes:

- 20,000 kg. de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\sqrt{7}$ -
aminoformiato
- 5 0,050 kg. de ácido silícico amorfo
-
- 20,050 kg.

La sustancia activa en forma finamente pulverizada
y el ácido silícico amorfo no comprimido son bien mezclados
y cargados en cápsulas de gelatina dura de tamaño 4.

10 Los siguientes Ejemplos explican el invento con más
detalle, sin limitarlo.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

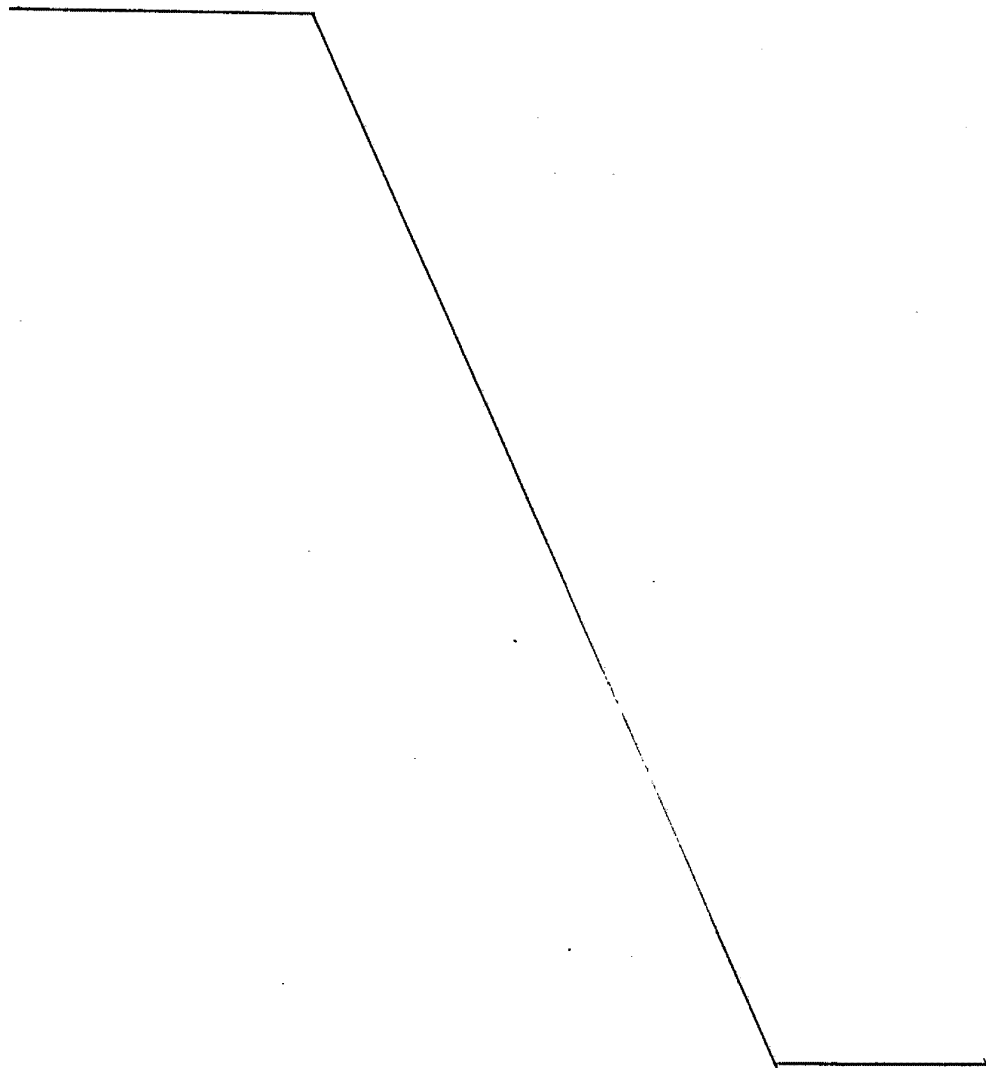
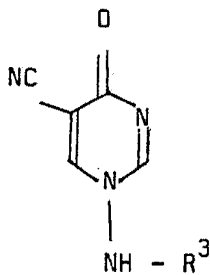
200 partes en peso de metil-3-(3-cloro-2-ciano-5-
15 dimetilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato (por ejemplo
0,775 moles) son suspendidas en 800 partes en peso de metanol
y son mezcladas a 10°C con 77 partes en peso de ácido clorhí-
drico concentrado (al 37%). Se agita durante 5 horas a 5 hasta
10°C y se filtra con succión del precipitado separado. Se lava
20 posteriormente con metanol, se seca a 40°C en vacío y se ob-
tienen 90,5 partes en peso (60% de la teoría) de metil-N- $\sqrt{5}$ -
ciano-4(1H)-oxo-pirimidin $\sqrt{7}$ aminoformiato de punto de descompo-
sición 230°C. De igual modo, en el caso de emplearse los co-

418571








respondientes 3-cloro-2-hidrazonmetil-4-aza-2,4-pentadienonitri-
trilos de la fórmula general II, pueden prepararse:

5



418571



R ³	Punto de fusión	Rendimiento <u>7</u>
-COOC ₂ H ₅	233°C desc.	45,5
-COOC(CH ₃) ₃	196°C desc.	49
-COO(CH ₂) ₃ CH ₃	288°C desc.	38
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-COOCH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	233°C desc.	61
-COOCH ₂ - 	208°C desc.	49,5
-COO- 	220°C desc.	53
-COOCH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	217°C desc.	63,5
-COO- 	296°C desc.	37,3
-COO(CH ₂) ₁₁ CH ₃	200°C desc.	92
-CONH- 	231°C desc.	62,7
-COCH ₃	320°C desc.	56
-COO(CH ₂) ₂ OCH ₂ -CH=CH ₂	200°C	49,3
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-COO(CH}_2)_2\text{O-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	222 - 223°C	75
-CO  OCH ₃	>300°C	11,7



418571

EJEMPLO 2

100 g de metil-3-(3-cloro-2-ciano-5-dimetilamino-4-
aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato (0,39 moles) y 139 ml. de
un ácido clorhídrico metanólico 5,6 molar (0,78 moles) son
5 agitados a 20°C durante 20 horas. Se filtra con succión el pre-
cipitado, se lava con algo de metanol y se seca a 40°C en va-
cío. Se obtienen 48,7 g (64,5% de la teoría) de metil-N- $\sqrt{5}$ -
ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin \int -aminoformiato de punto de des-
composición 230°C.

10 De igual manera, a partir de etil-3-(3-cloro-2-ciano-
5-dimetilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato se prepa-
ró etil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin \int -aminoformiato.

EJEMPLO 3

5 partes en peso de metil-3-(3-cloro-2-ciano-5-dime-
15 tilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato (por ejemplo
19,5 milimoles) son suspendidas en 30 partes en peso de meta-
nol absoluto y son mezcladas a 20°C con 1,7 partes en peso de
ácido para-toluensulfónico seco (por ejemplo 10 milimoles).
Después de 2 horas se enfría con agua helada, se filtra con
20 succión del precipitado resultante, se lava posteriormente
con metanol, y se seca en vacío a 40°C.

Se obtienen 2,3 partes en peso de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-
4(1H)-oxo-1-pirimidin \int -aminoformiato (61% de la teoría) de
punto de descomposición 230°C.



418571

EJEMPLO 4

5 partes en peso de metil-3-(3-cloro-2-ciano-5-dimetilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato (por ejemplo 19,5 milimoles) son suspendidas en 22 partes en peso de metanol y mezcladas con 2,8 partes en peso de ácido perclórico (al 70%) (por ejemplo 19,5 milimoles). Se agita durante 2 horas y luego se enfría a 10°C. El precipitado es filtrado con succión, lavado con metanol y secado a 40°C en vacío.

Se obtienen 2,1 partes en peso de metil-N- $\bar{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\bar{7}$ -aminoformiato (56% de la teoría) de punto de descomposición 230°C.

EJEMPLO 5

5 partes en peso de metil-3-(3-cloro-2-ciano-5-dimetilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato (por ejemplo 19,5 milimoles) son suspendidas en 35 partes en peso de metanol y mezcladas con 2 partes en peso de ácido sulfúrico concentrado. Se agita durante 3,5 horas a 20°C. se enfría con agua helada y se filtra con succión del precipitado resultante. Después de lavar con metanol y secar a 40°C en vacío se obtienen 2,2 partes en peso de metil-N- $\bar{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\bar{7}$ -aminoformiato (58,2% de la teoría) de punto de descomposición 230°C.

EJEMPLO 6

10 partes en peso de metil-3-(2-ciano-3-formilamino-3-hidroxi-aliliden)-carbazato (por ejemplo 47,2 milimoles) son calentadas sobre baño María hirviendo durante 15 minutos en 15

418571

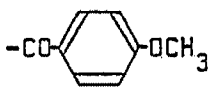


partes en peso de ácido acético glacial. Al enfriar se obtienen 6 partes en peso de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato (65,5% de la teoría) de punto de descomposición 230°C.

5 EJEMPLO 7

5 partes en peso de metil-3-(2-ciano-3-formilamino-3-hidroxi-aliliden)-carbazato (por ejemplo 23,6 milimoles) son calentados a 160°C en un baño de aceite durante 90 minutos. El residuo es calentado a la temperatura de reflujo con 20 ml de metanol y es filtrado. Después del secado se obtienen 4,25 partes en peso de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato (93% de la teoría) con el punto de descomposición 230°C.

De igual manera, en el caso de emplearse los correspondientes 2-hidrazonometil-3-hidroxi-4-aza-2,4-pentadienonitrilos de la fórmula general III (A = H, B = OH), pueden prepararse las siguientes 4(1H)-pirimidinonas de la fórmula I

R ³	Punto de fusión [°C]	Rendimiento
-COC ₂ H ₅	> 300	38,6
-COC ₃ H ₇ (n)	240	10,8
-COCH(CH ₃) ₂	> 300	38
-CO-  -OCH ₃	> 300	63,5

418571



EJEMPLO 8

5 partes en peso de metil-3-(2-ciano-3-formilamino-3-hidroxi-aliliden)-carbazato (por ejemplo 23,6 milimoles) son suspendidas en 150 partes en peso de xileno y calentadas a 150°C durante 90 minutos. Se deja enfriar, se filtra con succión, se lava con metanol y se seca en vacío a 40°C.

Se obtienen 4,5 partes en peso de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato (98% de la teoría) de punto de descomposición 230°C.

10 EJEMPLO 9

10 g. de metil-3-(2-ciano-3-hidroxi-5-dietilamino-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato son calentados a 90°C. durante 1 hora en 50 ml de ácido acético glacial. Se enfría, se filtra con succión del precipitado separado y se lava posteriormente con metanol. Después del secado se obtienen 6,5 g de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato (89,3% de la teoría) de punto de descomposición 230°C.

EJEMPLO 10

20 7,3 g de metil-3-(2-ciano-3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-4-aza-2,4-pentadieniliden)-carbazato son calentados a 90°C. durante 1 hora en 40 ml de ácido acético glacial. El precipitado de color blanco es filtrado con succión, lavado con metanol y secado. Se obtienen 4,6 g (86% de la teoría) de metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato de punto de descomposición 230°C.

418571



EJEMPLO 11

4,8 g. de 2-morfolinometilen-3-oxo-4-aza-5-(N'-acetyl-hidrazino)-4-pentenitrilo son calentados durante 10 minutos con 25 ml de ácido acético glacial sobre baño María hirviendo. Se enfría, se filtra con succión del precipitado separado, y se obtienen 2,4 g de N-5-ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-acetamida (77% de la teoría) de punto de fusión 320°C. (con descomposición).

El producto de partida puede obtenerse del siguiente modo: 5 g de 3-morfolino-2-ciano-acrilamida, 12,3 g de ortoéster trietílico de ácido fórmico, 8,45 g de anhídrido de ácido acético y 1,3 g de ácido fórmico son calentados a 100°C. durante 1 hora. Se concentra en el evaporador rotatorio, se mezcla el residuo con 30 ml de acetato de etilo y se filtra con succión del producto no disuelto. El producto filtrado es mezclado con agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos con 2,5 g de acetilhidrazina. Se obtienen 5,1 g. de 2-morfolinometilen-3-oxo-4-aza-5-(N'-acetil-hidrazino)-4-pentenitrilo (70% de la teoría) de punto de fusión 243°C.

EJEMPLO 12

10 g de cianacetamida, 70,6 g de ortoéster trietílico de ácido fórmico y 56 ml de anhídrido de ácido acético son calentados a 100°C durante 5,5 horas, y luego concentrados por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo (aceite de color amarillo, $R_f=0,48$ (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice neutro, en cloroformo/acetoneitrilo = 6/4)) es

418571 -7 SEP



mezclado con 70 ml de acetato de etilo. Se filtra con succión del producto no disuelto, se mezcla el producto filtrado con 8,8 g de acetilhidrazina, se calienta durante 30 minutos a reflujo y se obtienen 9 g de producto bruto y después de la purificación 6,5 g de N- $\bar{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\bar{7}$ -acetamida pura (30,6% de la teoría) de punto de fusión 320°C (con descomposición).

EJEMPLO 13

3 g de cianacetamida, 17,5 g de acetato de dietoximetilo y 11 g de anhídrido de ácido acético son calentados a 100°C. durante 1,5 horas. La mezcla de reacción es concentrada en el evaporador rotatorio y mezclada con 30 ml de acetato de etilo. Se filtra con succión del producto no disuelto y se calienta a reflujo el producto filtrado durante 20 minutos con 2,7 g de acetilhidrazina. Se obtienen 3,3 g de producto bruto, el cual después de purificación proporciona 3 g de N- $\bar{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\bar{7}$ -acetamida pura (47% de la teoría) de punto de fusión 320°C. (con descomposición).

EJEMPLO 14

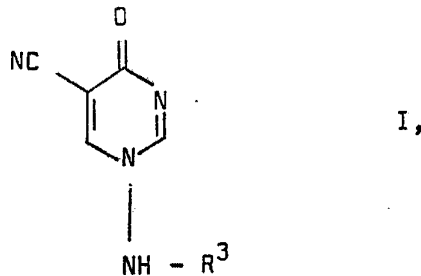
30 g de metil-N- $\bar{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\bar{7}$ -aminoformiato y 15,5 g de N-metilpiperazina son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas en 200 ml de metanol. Se filtra con succión y se obtienen 33,8 g de 2-(N-metil-piperazinilmetilen)-3-oxo-4-aza-5-(N¹-metoxicarbonil-hidrazino)-4-penteno nitrilo (74% de la teoría) de punto de fusión 170°C. (con descomposición).



- REIVINDICACIONES -

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de 4(1H)-pirimidinona de la fórmula general I



5 y de sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, en donde R³ significa el radical acilo de un ácido orgánico, tal como ácido carbónico o un ácido carboxílico, o de un derivado funcional del mismo, y preferiblemente uno de los siguientes radicales



en donde R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo sustituido por gru

15

418571

27 81

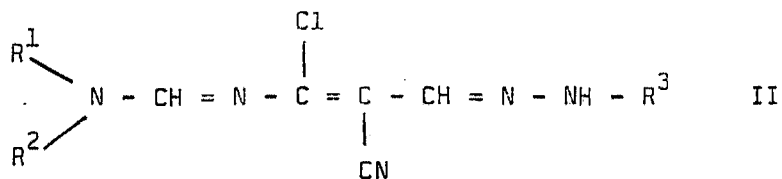


pos alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto de cadena recta o rami-
ficada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, gru-
pos alcoxycarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, halógeno, tri-
fluorometilo, nitro y/o ciano o preferiblemente no sustituido,
5 o un radical fenilalcoholo, siendo el radical alcoholo de ca-
dena recta o ramificada y poseyendo 1 a 6, preferiblemente 1 a
2, átomos de carbono, y pudiendo estar sustituido el radical
fenilo con los radicales antes citados, y en donde los radica-
les alcoholo o cicloalcoholo pueden estar sustituidos eventual-
10 mente con un grupo básico formador de sales, especialmente
 $-NR^5R^6$, R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan un áto-
mo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramifi-
cada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en el
15 que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por
un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcoholo con 3 a 6 áto-
mos de carbono, o R^5 y R^6 forman conjuntamente un grupo alco-
hileno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno
o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un he-
20 teroatomo, tal como $-O-$, o $-S-$, o por un grupo $-NR^7-$, por ejem-
plo un grupo 3-aza- o 3-tia; preferiblemente un grupo 3-oxa-
pentametileno, y especialmente un grupo pentametileno; X signi-
fica un átomo de azufre o un grupo $-NR^7-$, especialmente un áto-
mo de oxígeno; Y significa un átomo de azufre o especialmente
25 un átomo de oxígeno; y R^7 significa un átomo de hidrógeno o un
radical alcoholo con 1 a 7, especialmente 1 a 5 átomos de car-
bono; caracterizado porque a) se trata con un ácido orgánico
o inorgánico: a un 3-cloro-2-hidrazonometil-4-aza-



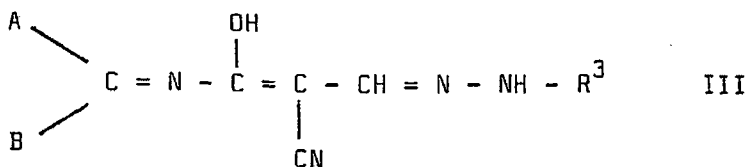
418571

2,4-pentadienonitrilo sustituido de la fórmula general II



en donde R³ tiene los significados indicados en la reivindicación 1ª y en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y significan un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono o en donde R¹ y R² forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, en el cual eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O- o -S-, o por un grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-aza- o 3-tia-, preferiblemente un grupo 3-oxa-pentametileno y especialmente un grupo pentametileno, significando R⁷ un átomo de hidrogeno o un radical alcoholo con 1 a 7, especialmente 1 a 5 átomos de carbono; o b) se calienta y/o se trata con un ácido orgánico o inorgánico, sin presencia o en presencia de un disolvente orgánico libre de oxígeno o de nitrógeno, a un 2-hidrazonometil-3-hidroxi-4-aza-2,4-pentadienonitrilo sustituido de la fórmula general III

20





418571

fórmula general II, y R^1 y R^2 significan además un radical fe-
nilo y uno de los radicales R^1 o R^2 significa también un áto-
mo de hidrógeno; o d) se hace reaccionar cianacetamida con un
ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o un éster dialcoxime-
5 tílico de un ácido carboxílico orgánico en presencia de un anhí-
drido de ácido, y el producto de reacción obtenido se hace reac-
cionar con un derivado de hidrazina de la fórmula V



en donde R^3 tiene los mismos significados que en la fórmula ge-
10 neral I y, cuando se desea, en un compuesto obtenido según a), b),
c) o d), con un grupo formador de sales, se transforma un com-
puesto libre en su sal, especialmente una sal farmacológicamen-
te compatible, o se transforma una sal obtenida en el compuesto
libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente
15 compatible.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se parte de un compuesto que se puede obtener
en una cualquiera de las etapas del procedimiento como producto
intermedio, y se llevan a cabo las etapas de procedimiento adi-
20 cionales o se interrumpe el procedimiento en una cualquiera de
las etapas.

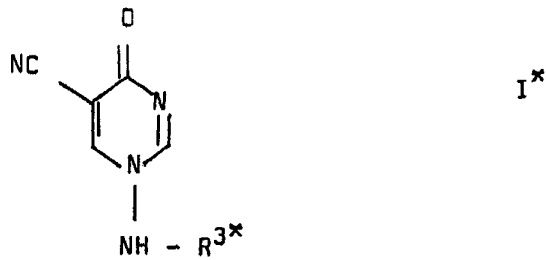
3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivin-
dicaciones 1. ó 2, caracterizado porque se forma en las con-
diciones de reacción un compuesto utilizado como sustancia de
partida o se le utiliza en forma de un derivado capaz de reac-
25 cionar, en una forma tautómera o en forma de una sal.



418571

4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de 4(1H)-pirimidinona de la fórmula general I^x

5



y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos en donde R^{3x} significa un grupo



10

en donde R^{4x} significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical fenilo o un radical bencilo, o además un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido un radical alcoholo o cicloalcoholo eventualmente con un grupo básico formador de sales, tal como especialmente un grupo -NR^{5x}R^{6x}, R^{5x} y R^{6x} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de

15

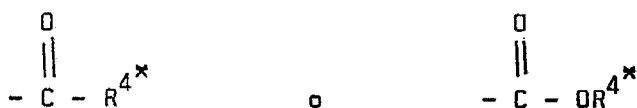
418571

27 SE



cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5.- Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de 4(1H)-pirimidinona de la fórmula general I^x indicada en la reivindicación 4 y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en donde R³ significa un grupo



10 en donde R^{4x} significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7, átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical fenilo o un radical bencilo, o además un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos

15 de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido un radical alcoholo o cicloalcoholo eventualmente por un grupo básico formador de sales, tal como especialmente un grupo -NR^{5x}R^{6x}, R^{5x} y R^{6x} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo

20 de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

6.- Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-acetamida, 2-metoxi-etil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato, metil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin-7-aminoformiato, etil-N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-

25

418571-1 SEP



pirimidin 7-aminoformiato, o fenil-N-5-ciano-4(1H)-oxo-1-piri
midin 7-aminoformiato.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DE 4(1H)-PIRIMIDINONA".

5

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
morie Descriptiva, que conste de cuarenta y una hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 SEP. 1970

Grandy

[Handwritten signature]