



ESPAÑA

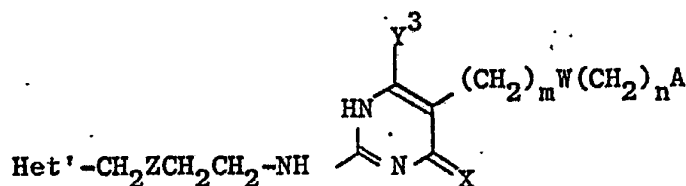
10 ES	11 21	NUMERO 452060	10 A 1
22	FECHA DE PRESENTACION 1 OCT. 1976		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
40341/75			2 de octubre de 1.975			Inglaterra		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K, C07D			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
64 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar compuestos antihistaminicos.								
71 SOLICITANTE (S) SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.								
72 INVENTOR (ES) THOMAS HENRY BROWN, GRAHAM JOHN DURANT, JOHN COLIN EMMETT, CHARON ROBIN GANELLIN.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.								

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de compuestos farmacológicamente activos. Los compuestos producidos por el proceso de esta invención tienen una actividad antagonista de histamina H₂ e histamina H₁ de gran utilidad. Estos compuestos pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta memoria a los compuestos principales. Los antagonistas de histamina H₂ pueden definirse como compuestos que bloquean los receptores de histamina H₂. Los receptores de histamina H₂ no son bloqueados por mepiramina ni por las "antihistaminas" típicas (antagonistas de receptores de histamina H₁), pero son bloqueados por durimamida (véase Black et al. Nature, 236 385 (1972)). Los antagonistas de histamina H₂ son de utilidad como inhibidores de la secrección de ácido gástrico, como agentes antiinflamatorios y como agentes que actúan sobre el sistema cardiovascular.

Los productos del proceso de esta invención vienen representados por la fórmula I:



FORMULA 1.

en la que Het' es un anillo 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo, halógeno (preferiblemente cloro o bromo), trifluormetilo o hidroximetilo, un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo), alcoxi inferior (preferiblemente metoxi), halógeno (preferiblemente cloro o bromo), amino o hidroxí, un anillo 2-tiazolilo, un anillo 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, un anillo 3-(1,2,5)-tiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, o un ani-

llo 2-(5-amino-1,3,4-tiazolilo); Z es azufre o un grupo metileno; X es oxígeno o azufre; W es metileno, oxígeno o azufre; m y n son tales que su suma es de 1 a 4 cuando W es oxígeno o azufre, o de 0 a 4 cuando W es metileno; A es un anillo 1- ó 2-naftilo, un anillo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o un anillo 1,3-benzodioxolilo, un anillo fenilo sustituido con 1 ó más grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilalcoxi, hidroxilo, alcoxialcoxi, trifluormetilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxifenoxi, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo y cuando $-(CH_2)_m W (CH_2)_n-$ no es un grupo metileno, A puede ser también fenilo; e Y^3 es hidrógeno o alquilo inferior.

Preferiblemente Het' es un anillo 2-tiazolilo, 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo ó 3-hidroxi-2-piridilo.

Preferiblemente, Z es azufre.

Preferiblemente X es oxígeno.

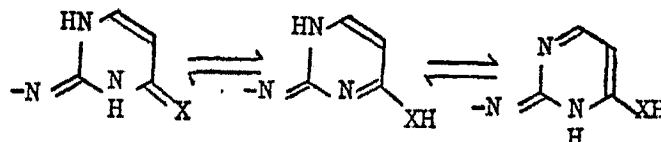
Preferiblemente Y^3 es hidrógeno.

Preferiblemente A es un grupo fenilo sustituido por uno o más grupos alcoxi inferior o es un anillo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o 1,3-benzodioxolilo, ya que los compuestos de fórmula I en donde A tiene estos significados tienen unas propiedades de solubilidad favorables.

Un grupo preferido de compuestos es aquel en donde m y n son cero y W es metileno. Otro grupo preferido de compuestos es aquel en donde m es cero, n es 1 y W es oxígeno.

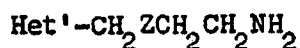
Los compuestos de fórmula I son mostrados y descritos como derivados 4-ona y 4-tiona y estos derivados existen en equilibrio con los correspondientes tautómeros 6-ona y 6-tiona. Estos compuestos existen también, en un grado menor, como los tautómeros mercapto e hidroxilo y el anillo pirimidina

puede existir también en las siguientes formas tautoméricas:



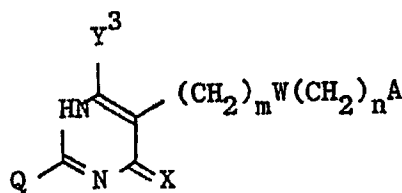
5 Het' puede existir también en varias formas tautoméricas y debe entenderse que todas estas formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por tratamiento de una amina de fórmula 2:



Fórmula 2

10 en la que Het' y Z se definen como en la fórmula I, con un compuesto de fórmula 3:



Formula 3

15 en donde X, Y³, m, W, n y A se definen como en la fórmula I y Q es alquiltio inferior, benciltio, halógeno u otra agrupación reactiva que sea desplazada convenientemente con una amina. Con preferencia, esta reacción se efectúa en ausencia de un disolvente a unos 150°C o en presencia de un disolvente, tal como piridina en reflujo.

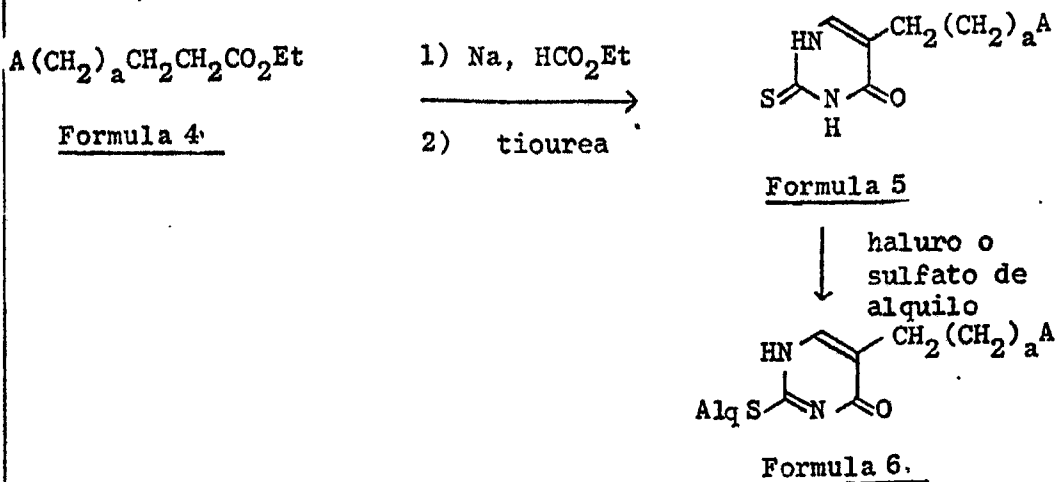
Los intermediarios de fórmula 3 en donde W es

metileno, Y³ es hidrógeno y Q es alquiltio inferior (mostrados como fórmula 6) se pueden preparar según el esquema 1:

Esquema 1

(en donde A se define como en la fórmula I) y a es 0 a 4 y Alq es alquilo inferior)

5



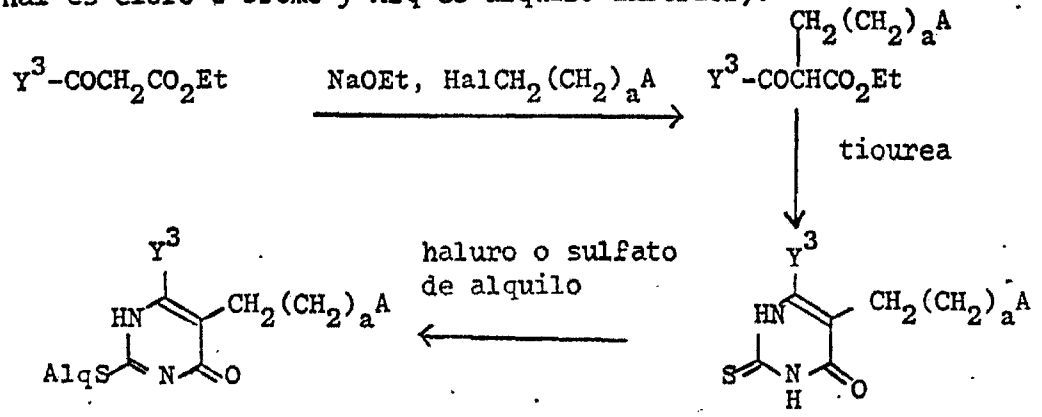
Los ésteres de fórmula 4 en donde a es 0 se pueden preparar por condensación de un benzaldehído sustituido con ácido malónico e hidrogenación y esterificación del producto.

10

Los intermediarios de fórmula 3 en donde W es metileno, Y³ es alquilo inferior y Q es alquiltio inferior (mostrados como la fórmula 7) se pueden preparar según el esquema 2:

Esquema 2

(en donde A se define como en la fórmula I, A es de 0 a 4, Hal es cloro o bromo y Alq es alquilo inferior).



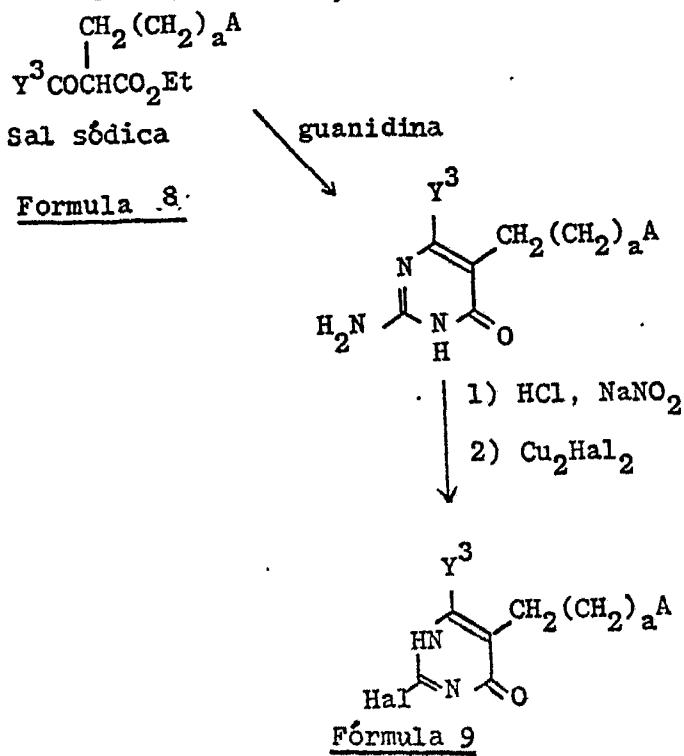
Formula 7

5 Los intermediarios de fórmula 3 en donde Q es halógeno (mostrados como fórmula 9) pueden prepararse según el esquema 3:

Esquema 3

(en donde A e Y³ se definen como en la fórmula I, a es 0 a 4 y Hal es cloro o bromo).

10



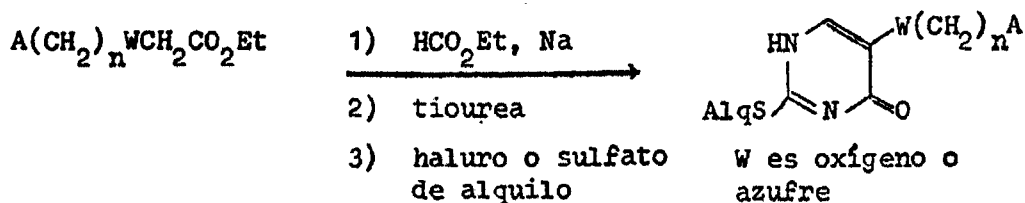
5

Los compuestos de fórmula 8 en donde Y^3 es hidrógeno se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula 4, sodio y formato de etilo, y los compuestos de fórmula 8 en donde Y^3 es alquilo inferior se pueden preparar en la forma indicada en el esquema 2.

Los intermediarios de fórmula 3 en donde W es oxígeno o azufre, se pueden preparar por los siguientes métodos:

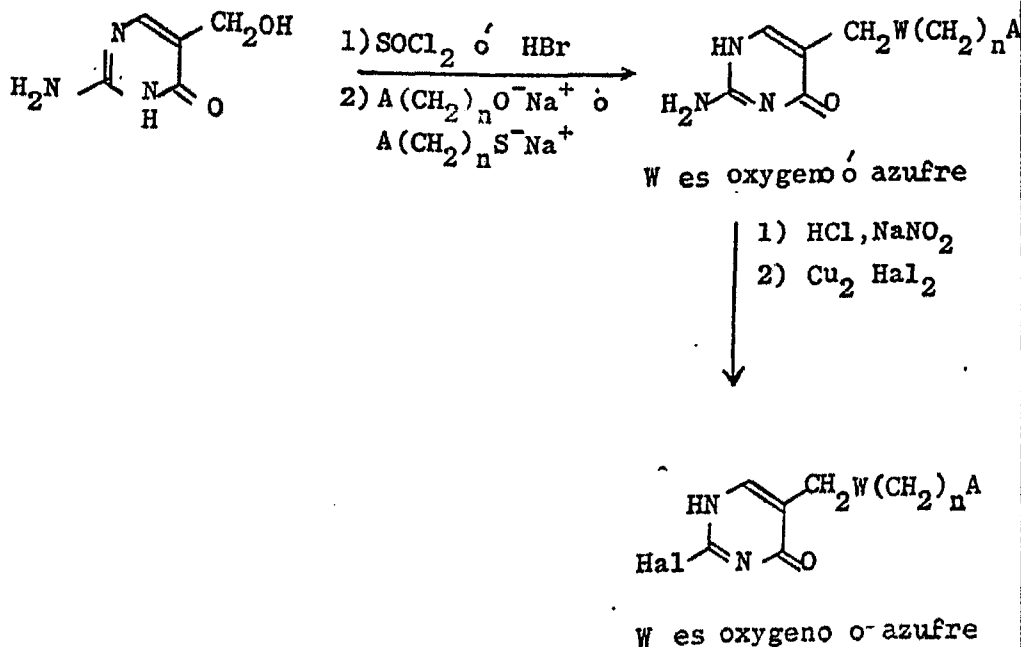
(a) m es 0

10



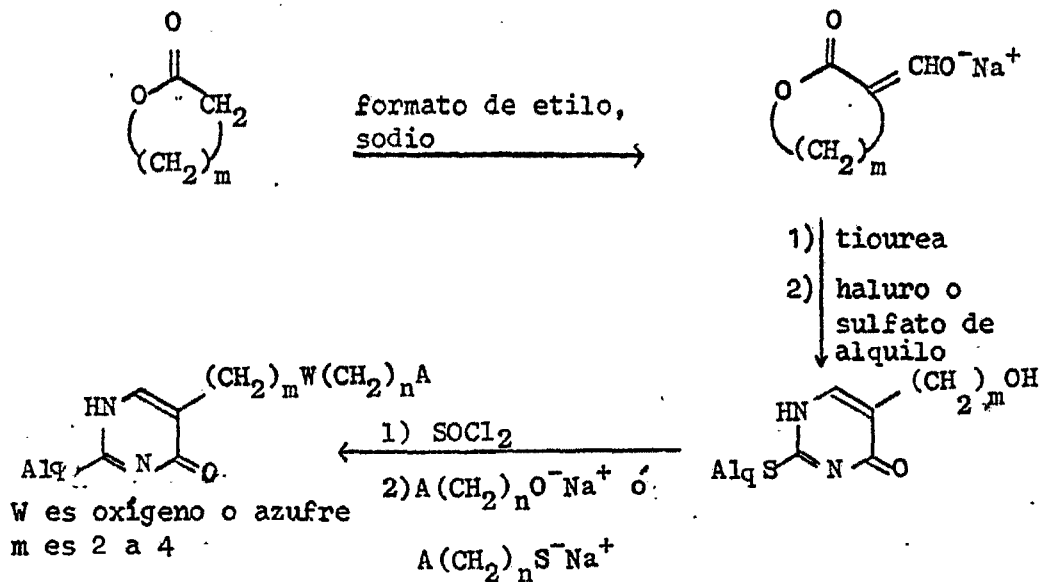
(b) m es 1

Estos compuestos se pueden preparar mediante la vía siguiente:



o alternativamente, a partir de 4-benciloxibutirato de etilo, o de un derivado protegido similar de 4-hidroxibutirato de etilo, mediante un proceso análogo al indicado en el esquema 1, seguido sucesivamente por desprotección, tratamiento con cloruro de tienilo y tratamiento con el derivado sódico de $A(CH_2)_n OH$ ó $A(CH_2)_n SH$.

(c) m es 2 a 4



Los compuestos de fórmula I en donde X es azufre se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula I en donde X es oxígeno, con pentasulfuro de fósforo en un disolvente tal como piridina.

Las aminas de fórmula 2 se pueden preparar por los métodos descritos en las Patentes británicas Nos. 1.305.547 y 1.338.169 y en las solicitudes británicas copendientes Nos. 31.968/75 y 31.970/75.

La actividad antagonista de histamina H₂ de los compuestos de fórmula I se demuestra por la inhibición de la secreción de ácido gástrico, estimulada por histamina, de estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 16 micromoles por kg intravenosamente. Muchos de los compuestos de esta invención producen al menos una inhibición del 50 % en este ensayo, para una dosis de 1 a 10 micromoles por kg.

Muchos de los compuestos de fórmula I inhiben las contracciones estimuladas por histamina del ileo del cobayo (actividad antagonista de histamina H₁) a una dosis a partir de 10⁻⁵.

Las composiciones farmacéuticas que tienen utilidad como antagonistas de histamina H₂ y como antagonistas de histamina H₁ y H₂, pueden producirse mezclando un compuesto de fórmula I, en forma básica o en forma de una sal de adición de ácido, con un ácido farmacéuticamente aceptable, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se ilustra pero no se limita de modo alguno por los siguientes ejemplos, en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

EJEMPLO 1

2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(4-clorobencil)-4-pirimidona

(i) Una solución de 50,5 g de 5-(4-clorobencil)-2-tiouracilo, 28,4 g de yoduro de metilo y 8,2 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua y 400 ml de etanol, se agita a 60° durante 30 minutos, tras lo cual se deja enfriar. El producto cristalino se filtra y se lava con agua para dar 48,6 g de 5-(4-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 193-194° (metanol/etanol).

(ii) Una mezcla íntima de 17,7 g de 5-(4-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona y 11,4 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta a 145-150°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se tritura con agua para dar la base libre, la cual se separa por decantación y se recristaliza en metanol para dar el compuesto del título, p.f. 204,5-206°.

EJEMPLO 2

Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-(2-feniletíl-4-pirimidona

Se convierten 1,8 g de 5-(2-feniletíl)-2-tiouracilo en 5-feniletíl-2-metiltio-4-pirimidona (p.f. 160-161° en etanol) por el método descrito en el ejemplo 1(i). La reacción de 1,55 g de esta pirimidona con 1,1 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina por el método descrito en el ejemplo 1(ii), proporciona un aceite que se disuelve en ácido clorhídrico 2N, se evapora la solución hasta sequedad y el residuo se recristaliza en metanol para dar el compuesto del título, p.f. 214-218°.

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-(4-metilbencil)-4-pirimidona

Se convierten 4,65 g de 5-(4-metilbencil)-2-tiouracilo en 5-(4-metilbencil)-2-metiltio-4-pirimidona (p.f. 208,5-211° en metanol/etanol) por el método descrito en el ejemplo 1(i). La reacción de 1,6 g de esta pirimidona con 1,2 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina por el método descrito en el ejemplo 1(ii) y acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico diluido, seguido por evaporación hasta sequedad y recristalización en etanol, proporciona al compuesto del título, p.f. 197-198,5°.

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-(3-clorobencil)-4-pirimidona

5 (i) Se añaden 39,3 g de 3-(3-clorofenil)propionato de etilo y 14,9 g de formato de etilo, en un periodo de 6 horas, a una mezcla agitada de 4,25 g de alambre de sodio y 110 ml de éter seco, enfriado con un baño de hielo-sal. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. El residuo se refluye durante 7 horas con 14,05 g de tiourea y 100 ml de etanol. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en agua. Se añade ácido acético hasta que la mezcla tiene un pH de 4. El precipitado blanco se filtra y se lava para dar 5-(3-clorobencil)-2-tiouracilo, p.f. 192-195° (etanol).

15 (ii) Se convierten 3,1 g de 5-(3-clorobencil)-2-tiouracilo en 5-(3-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 178,5 - 180,5° (etanol) por el método descrito en el ejemplo 1 (i) y se hacen reaccionar 1,8 g de este último compuesto con 1,14 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina como se describe en el ejemplo 1(ii), para dar un residuo que se trata con cloruro de hidrógeno etanólico para proporcionar el compuesto del título, p.f. 212,5-216° (etanol).

EJEMPLO 5

25 Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-(3,4-diclorobencil)-4-pirimidona

(i) Se convierten 48,9 g de 3-(3,4-diclorofenil)propionato de etilo en 5-(3,4-diclorobencil)-2-tiouracilo, p.f. 232,5-233,5° (en metanol/etanol) por el procedimiento del ejemplo 4(i).

30 (ii) Se convierten 5,7 g de 5-(3,4-diclorobencil)-2-

tiouracilo en 5-(3,4-diclorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 216-218^o (ácido acético) por el procedimiento del ejemplo 1(i).

5 (iii) Se hacen reaccionar 2,1 g de 5-(3,4-diclorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona con 1,2 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina por el procedimiento del ejemplo 3, para dar el compuesto del título, p.f. 235,5-238,5^o (metanol acuoso).

EJEMPLO 6

10 Monohidrocloruro de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino-5-(4-clorobencil)-4-pirimidona

15 Una mezcla íntima de 1,36 g de 5-(4-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona y 0,9 g de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina se calienta a 130-135^o durante 3 horas y media. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trata con ácido clorhídrico 2N. La evaporación hasta sequedad seguido por cristalización en isopropanol/metanol proporciona el compuesto del título, p.f. 172,5-174,5^o.

EJEMPLO 7

20 Dihidrocloruro de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-5-(4-metoxibencil)-4-pirimidona

25 Una mezcla íntima de 3 g de 5-(4-metoxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona y 1,95 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta a 135-140^o con agitación frecuente durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se tritura con agua caliente, se filtra, se lava con éter seco y se disuelve en propan-2-ol. La solución se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico diluido, se evapora hasta sequedad y el residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título, p.f. 198-200^o.

EJEMPLO 8

Dihidrocloruro de 2- α -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-5-(4-clorobencil)-6-metil-4-pirimidona

5 (i) Se metila 5-(4-clorobencil)-6-metil-2-tiouracilo con yoduro de metilo, en la forma descrita en el ejemplo 1(i) para dar 5-(4-clorobencil)-6-metil-2-metiltio-4-pirimidona (p.f. 248-251 μ).

(Encontrado: C, 55,6; H, 4,7; N, 10,0; S, 11,4; C₁₃H₁₃ClN₂OS requiere: C, 55,3; H, 4,6; N, 9,9; S, 11,4 %).

10 (ii) La reacción de 1,95 g de 5-(4-clorobencil)-6-metil-2-metiltio-4-pirimidona con 1,19 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina por el método descrito en el ejemplo 1 (ii), proporciona el compuesto del título, p.f. 203-206,5 μ (cristalizado en etanol).

15 EJEMPLO 9

Monohidrocloruro de 2- α -(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino-5-(4-clorobencil)-4-pirimidona

20 Se hacen reaccionar 1,2 g de 5-(4-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona con 1,1 g de 2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamina según el procedimiento del ejemplo 2. La mezcla de reacción se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico diluido, se evapora hasta sequedad y el residuo se recrystaliza en etanol/agua para dar el compuesto del título, p.f. 215-218 μ (descomposición).

25 EJEMPLO 10

2- α -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino-5-(2-feniletil)-6-metil-4-pirimidona

30 (1) Se añaden 23,4 g de α -(feniletil)acetoacetato de etilo y 10,65 g de tiourea a una solución de etóxido sódico en 100 ml de etanol preparado a partir de 4,6 g de sodio. La

mezcla se refluje durante 5 horas y media y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se disuelve en agua y se añade ácido acético hasta pH 4. El precipitado blanco se filtra y se recristaliza en etanol para dar 5-(2-feniletíl)-6-metil-2-tiouracilo, p.f. 210-214°.

(2) Empleando 5-(2-feniletíl)-6-metil-2-tiouracilo en lugar de 5-(4-clorobencil)-2-tiouracilo en el procedimiento general del ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título, p.f. 222,5-224,5° (metanol).

EJEMPLO 11

Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-benciloxi-4-pirimidona

(i) Se convierten 60 g de benciloxiacetato de etilo en 5-benciloxi-2-tiouracilo, p.f. 240-241° (en acetonitrilo/acetato de etilo, 1:1) por el procedimiento del ejemplo 4(i).

(ii) Se convierten 10 g de 5-benciloxi-2-tiouracilo en 5-benciloxi-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 184-185° (en metanol) por el procedimiento del ejemplo 1(i).

(iii) Se hacen reaccionar 4,10 g de 5-benciloxi-2-metiltio-4-pirimidona con 2,83 g de 2-(5-metil-4-imidazolil)etilamina por el procedimiento del ejemplo 3, para dar el compuesto del título, p.f. 161-162° (etanol).

EJEMPLO 12

Dihidrocloruro de 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona

Se convierten 16,1 g de 5-(3-metoxibencil)-2-tiouracilo en 5-(3-metoxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 143-144°C (en etanol) por el procedimiento del ejemplo 1 (i).

Se hacen reaccionar 3 g de 5-(3-metoxibencil)-

2-metiltio-4-pirimidona con 2,1 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el ejemplo 1(ii), para dar un residuo el cual, tras el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona el compuesto del título, p.f. 173-175^o (etanol).

5

EJEMPLO 13

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-5-(2-clorobencil)-4-pirimidona

(i) Se convierten 48,4 g de 3-(2-clorofenil)propionato de etilo en 5-(2-clorobencil)-2-tiouracilo, p.f. 223-224^o (en metanol) por el procedimiento descrito en el ejemplo 4(i).

10

(ii) Se convierten 5,05 g de 5-(2-clorobencil)-2-tiouracilo en 5-(2-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 171-173^oC (en etanol) por el procedimiento del ejemplo 1(i). Se hacen reaccionar 1,6 g de 5-(2-clorobencil)-2-metiltio-4-pirimidona con 1,03 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el ejemplo 1(ii) para dar un residuo que tras el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico diluido proporciona el compuesto del título, p.f. 215-219^o (metanol-etanol).

15

20

EJEMPLO 14

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-5-(4-fenilbutil)-4-pirimidona

(i) Se convierten 43,5 g de 6-fenilhexanoato de etilo en 5-(4-fenilbutil)-2-tiouracilo, p.f. 177,5-181^o (en etanol/agua) en la forma descrita en el ejemplo 4 (i).

25

(ii) Se convierten 3,05 g de 5-(4-fenilbutil)-2-tiouracilo en 5-(4-fenilbutil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 146-149^o (en etanol), por el procedimiento del ejemplo 1 (i).

5 Se hacen reaccionar 1,89 g de 5-(4-fenilbutil)-2-metiltio-4-pirimidona con 1,18 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el ejemplo 1 (ii), para dar un residuo el cual, tras el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico diluido, proporciona el compuesto del título p.f. 207-209,5^o (etanol).

EJEMPLO 15

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-5-(5-(1,3-benzodioxolil)metil)-4-pirimidona

10 (i) Se convierten 17,5 g de 3-(5-(1,3-benzodioxolil)-propionato de etilo en 5-(5-(1,3-benzodioxolil)metil)-2-tiouracilo p.f. 158-159^o (en etanol/metanol, 1:1), por el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (i).

15 (ii) Se convierten 2,9 g de 5-(5-(1,3-benzodioxolil)-metil)-2-tiouracilo en 5-(5-(1,3-benzodioxolil)metil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 197-198^o (en acetonitrilo) por el procedimiento del ejemplo 1 (i). Se hacen reaccionar 1,2 g de 5-(5-(1,3-benzodioxolil)metil)-2-metiltio-4-pirimidona con 0,77 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el
20 ejemplo 1 (ii), para dar un residuo el cual, tras tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona el producto del título, p.f. 230-232^o (en etanol).

EJEMPLO 16

25 Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-5-(3-etoxibencil)-4-pirimidona

Se convierten 5 g de 5-(3-etoxibencil)-2-tiouracilo en 5-(3-etoxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 136-138^o (en acetonitrilo) por el procedimiento del ejemplo 1 (i). Se hacen reaccionar 2 g de 5-(3-etoxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona

con 1,25 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el ejemplo 1(ii) para dar un residuo el cual, con el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona el compuesto del título, p.f. 176-178º (etanol).

5

EJEMPLO 17

Dihidrocloruro de 2-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-
5-(3-benciloxibencil)-4-pirimidona

10

Se convierten 4,6 g de 5-(3-benciloxibencil)-2-tiouracilo en 5-(3-benciloxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 176-178º (en acetato de etilo) por el procedimiento del ejemplo 1 (i). Se hacen reaccionar 2 g de 5-(3-benciloxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona con un gramo de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en la forma descrita en el ejemplo 1 (ii), para dar un residuo el cual, tras el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona el compuesto del título, p.f. 193-194º (metanol/etanol).

15

EJEMPLO 18

Dihidrocloruro de 2-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/-
5-(1-naftilmetil)-4-pirimidona

20

Se convierten 6,7 g de 5-(1-naftilmetil)-2-tiouracilo en 5-(1-naftilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 178-180º (en metanol) por el procedimiento del ejemplo 1 (i). Se hacen reaccionar 0,4 g de 5-(1-naftilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona con 0,25 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina como se describe en el ejemplo 1 (ii), para dar un residuo que, tras el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona el compuesto del título, p.f. 228-230ºC (etanol).

25

EJEMPLO 19

5 Empleado 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propionato de etilo en lugar de 3-(3-clorofenil)propionato de etilo en el procedimiento general del ejemplo 4, se obtiene 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(3,4,5-trimetoxibencil)-4-pirimidona.

EJEMPLO 20

10 El tratamiento de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(4-metoxibencil)-4-pirimidona con penta-sulfuro de fósforo en piridina caliente, conduce a la obtención de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/5-(4-metoxibencil)pirinid-4-tiona.

EJEMPLO 21

15 Empleado 4-(4-imidazolil)butilamina en lugar de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en el procedimiento del ejemplo 7, se obtiene 2- $\sqrt{4}$ -(4-imidazolil)butilamino/5-(4-metoxibencil)-4-pirimidona, p.f. 193-194^o.

EJEMPLO 22

Composición farmacéutica:

20	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino/5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona	75 mg
	Sucrosa	75 mg
25	Almidón	25 mg
	Talco	5 mg
	Acido esteárico	2 mg

Los ingredientes se tamizan, se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

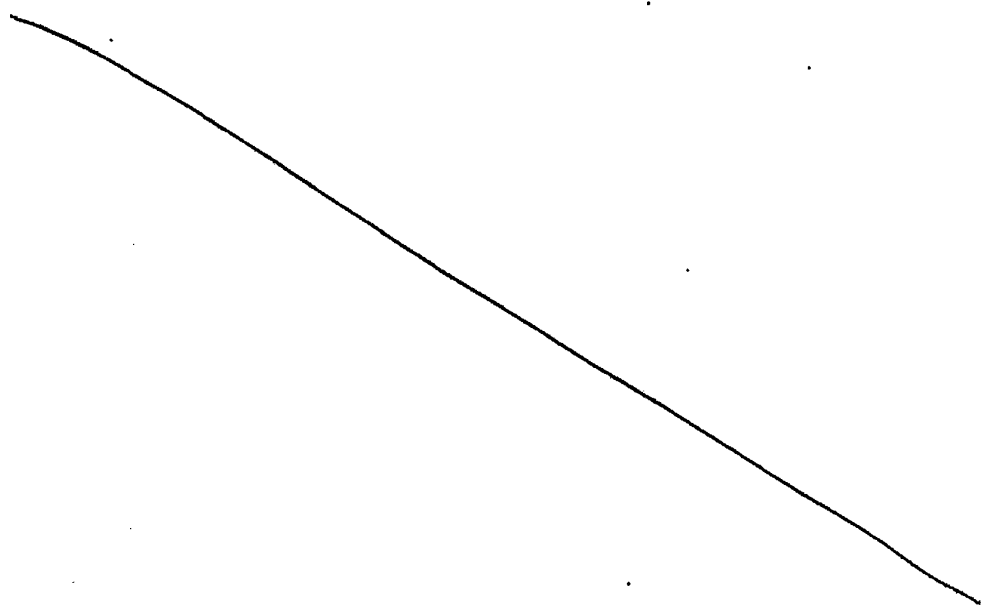
EJEMPLO 23

Composición farmacéutica:

<u>5</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-metoxibencil)-4-pirimidona	100 mg
	Lactosa	100 mg

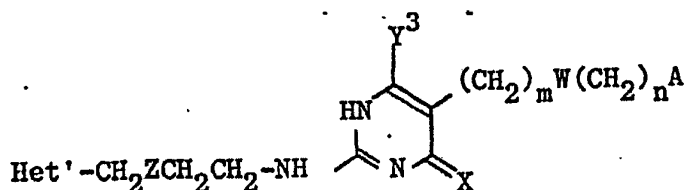
10 Los ingredientes se tamizan, se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar compuestos anti-histamínicos, de fórmula general:



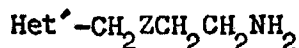
5 en la que Het' es un anillo 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo, halógeno (preferiblemente cloro o bromo), trifluormetilo o hidroximetilo, un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo), alcoxi inferior (preferiblemente metoxi, halógeno (preferiblemente cloro o bromo), amino o hidroxilo, un anillo 2-tiazolilo, un anillo 3-isotiazolilo

10 opcionalmente sustituido por cloro o bromo, un anillo 3-(1,2,5)-tiadiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, o un anillo 2-(5-amino-1,3,4-tiazolilo); Z es azufre o un grupo metileno; X es oxígeno o azufre; W es metileno, oxígeno o azufre;

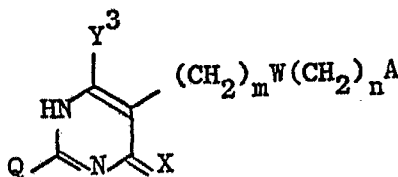
15 m y n son tales que su suma es de 1 a 4 cuando W es oxígeno o azufre, o de 0 a 4 cuando W es metileno; A es un anillo 1- ó 2-naftilo, un anillo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o un anillo 1,3-benzodioxolilo, un anillo fenilo sustituido con 1 ó más

20 grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilalcoxi, hidroxilo, alcoxialcoxi, trifluormetilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxifenoxi, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo y cuando $-(\text{CH}_2)_m \text{W} (\text{CH}_2)_n -$ no es un grupo metileno. A puede ser también fenilo; e Y³ es hidrógeno o alquilo inferior; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una amina de fórmula:

25



en la que Het' y Z se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



5 en la que X, Y³, m, W, n y A se definen como anteriormente y Q es alquiltio inferior, benciltio, halógeno u otra agrupación reactiva que se desplace convenientemente con una amina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Q es metiltio.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectua en un disolvente, tal como piridina.

4.- Procedimiento para preparar compuestos anti-histamínicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 OCT. 1976

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

JÓSE AGUIRRE Y CIBDET
p. Firmados L. Gorta Foruñados