

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

NUMERO	4 773 55	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	1 FEB. 1979	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción según tenor de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

(20) PRIORIDADES: (21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
19.905 A/78	2 Febrero de 1978	Italia

(24) FECHA DE PUBLICIDAD	(25) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(26) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(27) TITULO DE LA INVENCION

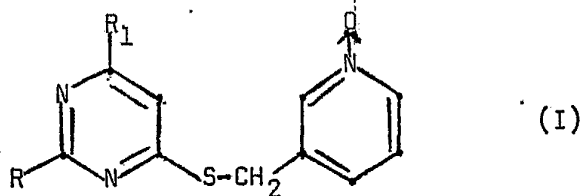
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-PIRIMIDILSULFUROS"

(28) SOLICITANTE (ES)	POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	Piazza Agrippa 1, 20141 MILAN (Italia)
(29) INVENTOR (ES)	Dr. Giangiacomo MASSAROLI.
(30) TITULAR (ES)	POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.
(31) REPRESENTANTE	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a 4-pirimidil-sulfuros de la fórmula general (I)

5.



en donde

10. R y R<sub>1</sub>, que pueden ser iguales o distintos, representan H, NH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>.

15. El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos (I) y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y aptas para la terapéutica de la úlcera gástrica y de los estados patológicos vinculados a una hipersecreción gástrica.

20. El estudio farmacológico de los compuestos objeto del presente invento se ha efectuado determinando la DL<sub>50</sub> per os en el ratón y la rata y la DE<sub>50</sub> (dosis eficaz en el 50% de los animales tratados) en las pruebas universalmente utilizadas para la valoración de sustancias con actividad antiúlcera potencial, o sea DE<sub>50</sub> en las ratas sometidas a ligazón del piloro (rata Shay) según el método descrito por Brown y col. en Arch. Int. Pharmacodyn. 145: 489, 1963, la DE<sub>50</sub> en la úlcera por Indomethacin, según el método descrito por Lee y col. en Arch. Int. Pharmacodyn. 191: 370, 1971 y la DE<sub>50</sub> en la úlcera de contención y enfriamiento, según el método descrito por Senay y Levine en Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124: 1221, 1967.

25. Los resultados se indican en la Tabla I.

Como término de comparación se ha utilizado el Carbenoxolone, sustancia bien conocida por sus propiedades antiúlcera y ampliamente utilizada en la terapia humana para el tratamiento de la úlcera gástrica.

5. Los resultados obtenidos con el Carbenoxolone en las pruebas antes citadas se indican igualmente en la Tabla I.

TABLA I - Actividad farmacológica de los compuestos de la fórmula I

10.

SUSTITUYENTES		DL <sub>50</sub> per os mg/kg		DE <sub>50</sub> per os en mg/kg		
R	R <sub>1</sub>	ratón	rata	Shay	Indomethacina	Contención
H	H	1400	2300	2	2,4	3
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	1600	2800	9,5	21,6	4,3
NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1400	2200	4,2	7,9	2,1
CARBENOXOLONE		1400		30	350	50

15.

20.

Los datos expuestos en la tabla evidencian (además de la bajísima toxicidad de los compuestos (I)) la singular eficacia de estos compuestos, que resulta -según los ensayos y los sustituyentes- de tres a cientocincuenta veces mas activa que el Carbenoxolone.

25.

Los compuestos objeto del presente invento pueden utilizarse en terapia humana bajo forma de comprimidos, cápsulas y sobres conteniendo una cantidad de principio activo comprendida entre 25 mg y 500 mg, solos o asociados con los comunes antiácidos y neutralizantes, tales



quiométrica. Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar el invento sin que impliquen limitación del mismo.

La estructura de los productos descritos en los ejemplos se ha confirmado con los datos de los análisis elementales y de la espectroscopia de IR y RMN.

5.

EJEMPLO 1.

4-(N-oxidopiridil-3-metil)tio-pirimidina

(I, donde  $R = R_1 = H$ )

10. Se disuelven 11,2 g (0,1 mol) de 4-mercapto-pirimidina en 100 cc de etanol conteniendo 10,8 g de metóxido sódico. Se adicionan 18 g (0,1 mol) de clorhidrato de 3-clorometil-piridina-N-óxido y se calienta en reflujo durante 1 hora. Se enfría a la temperatura del ambiente, se filtra el cloruro sódico y se evapora bajo vacío hasta la completa separación del disolvente. El residuo de la evaporación se cristaliza en acetato de etilo, con lo que se obtienen 15,35 g (rendimiento del 70%) de producto con punto de fusión 105-108°.

15.

EJEMPLO 2.

20. 2-amino-6-metil-4-(N-óxido-piridil-3-metil)tio-pirimidina (I, donde  $R = NH_2$ ,  $R_1 = CH_3$ )

25. Se disuelven 14,1 g (0,1 mol) de 2-amino-6-metil-4-mercaptopirimidina en 100 cc de metanol conteniendo 10,8 g de metóxido sódico. Se adicionan 18 g (0,1 mol) de clorhidrato de 3-clorometilpiridina-N-óxido y se calienta en reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente sin filtrar el cloruro de sodio, se redisuelve el residuo en un poco de agua y se satura la solución acuosa con carbonato potásico. El sólido que se separa se filtra y se cristaliza en etanol,

con lo que se obtienen 17,85 g (rendimiento del 72%) de pro-  
ducto con punto de fusión 175-177°.

EJEMPLO 3.

6-amino-2-metil-4-(N-óxido-piridil-3-metil)tio-pirimidina

5. (I, donde  $R = CH_3$ ,  $R_1 = NH_2$ )

Se disuelven 14,1 g (0,1 mol) de 6-amino-  
-2-metil-4-mercaptopirimidina en 50 cc de dimetilformamida  
conteniendo 10,8 g de metóxido sódico. Se adicionan 18 g  
(0,1 mol) de clorhidrato de 3-clorometilpiridina-N-óxido y  
10. se calienta a 70° durante 3 horas. Se enfría, se diluye con  
100 cc de agua, se filtra y se cristaliza en etanol, con lo  
que se obtienen 18,6 g (rendimiento del 75%) de producto  
con punto de fusión 209-211°.

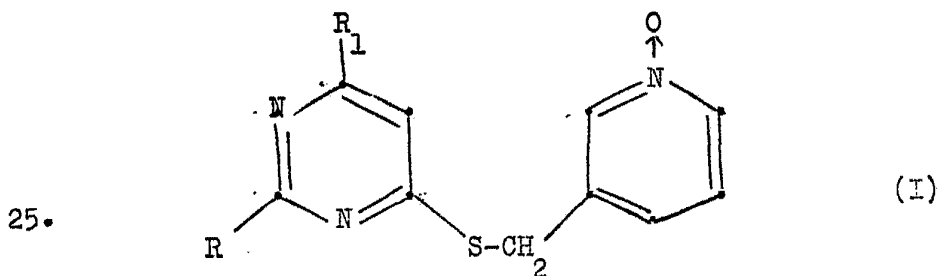
= . =

15.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se  
declaran nuevas y de propia invención las siguientes rei-  
vindicações:

1.- Procedimiento para la preparación de  
20. 4-pirimidilsulfuros, de la fórmula general (I)



on donde

R y  $R_1$ , que pueden ser iguales o distintos,  
representan H,  $NH_2$  o  $CH_3$

