



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

19	ES	11	NUMERO	1470	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	10-4-79		

479.470

30	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D239/36,42 (CO7D239/36,213/24)		AGAK31/495, 31/44

54	TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRIMIDONAS	

71	SOLICITANTE (S)
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra	

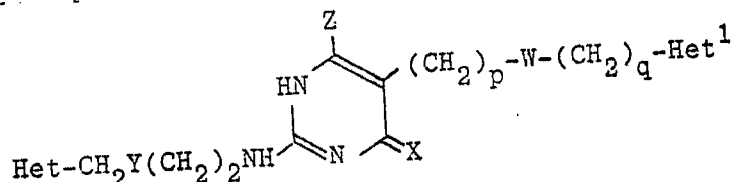
72	INVENTOR (ES)
THOMAS HENRY BROWN GRAHAM JOHN DURANT CHARON ROBIN GANELLIN	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ ACEBO Y POMBO	

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de piridilmetilpirimidona farmacológicamente activos.

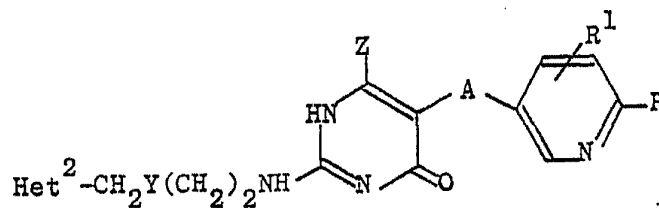
5 En la Offenlegungsschrift alemana No. 2.658.267 se describe un grupo de pirimidonas (1) que tiene actividad antagonista de histamina H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>.



(1)  
En la fórmula (1), Het es un grupo 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno, trifluormetilo o hidroximetilo, un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino o hidroxilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo, un grupo 3-(1,2,5)-tiadiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo ó un grupo 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo); Y es azufre o metileno; Z es hidrógeno o alquilo inferior; X es oxígeno o azufre; W es metileno, oxígeno o azufre; la suma de p y q es 1 a 4, ó cuando W es metileno, 0 a 4; y Het<sup>1</sup> es un heterociclo de 5 ó 6 elementos tal como piridina, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, isotiazol, imidazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, o puede tener un anillo benceno o un anillo benceno sustituido unido a él. Una clase de compuestos descritos es aquella en la que Het<sup>1</sup> es un grupo 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 2-imidazolilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo o 3-piridazilo opcio-

5 nalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior. Se ha encontrado que un pequeño grupo de compuestos de la clase general, tiene propiedades terapéuticas mejoradas, y son agudamente menos tóxicos que otros miembros de la clase general.

Según la invención, se proporciona una pirimidona de fórmula (2)



(2)

10 en donde  $\text{Het}^2$  es un grupo 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo, un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o átomos de halógeno, o un grupo 2-tiazolilo; Y es azufre o metileno; Z es hidrógeno o alquilo inferior; A es alquileno  $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ; R es alquilo inferior o  
15 alcoxi inferior y  $\text{R}^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

20 En toda esta memoria, por los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" se quiere dar a entender grupos alquilo y alcoxi que pueden ser de cadena recta o ramificada y que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo inferior particulares son metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo. Grupos alcoxi inferior particulares son metoxi, etoxi, 1-propoxi y 2-propoxi.

Los compuestos de fórmula (2) tienen actividad antagonista de histamina  $H_1$  y  $H_2$  particularmente buena y son agudamente menos tóxicos en ratones (cuando se administra intravenosamente) que los correspondientes compuestos de fórmula (2) en donde R es hidrógeno. Esta disminución en toxicidad aguda, no está en general acompañada por una reducción en actividad antagonista de histamina  $H_1$  o actividad antagonista de histamina  $H_2$ . Por ejemplo, cuando se comparan los seis compuestos específicos de fórmula 1:

- 5
- 10 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona,  
2-[-(3-cloro-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona,  
15 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona,  
2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona,  
2-[2-(2-tiazololmetiltio)etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona y  
20 2-[2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino]-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona,

con los correspondientes análogos 5-(3-piridilmetil) que carecen de sustituyente 6 (ó sustituyentes 5 y 6) en el grupo piridilo, son aproximadamente de igual potencia que los antagonistas de histamina  $H_1$  y antagonistas de histamina  $H_2$ , pero los primeros tienen al menos tres veces el valor  $LD_{50}$  de los últimos.  $LD_{50}$  es la dosis mínima que destruye el 50 % de ratones después de la administración intravenosa del bolo del compuesto de ensayo.

30 Cuando R es alquilo inferior, es especialmente metilo.

Cuando R es alcoxi inferior, preferiblemente

es metoxi.

Preferiblemente, cuando R<sup>1</sup> es alquilo inferior o alcoxi inferior, está en la posición 5 del grupo piridilo, y R<sup>1</sup> es especialmente igual que R.

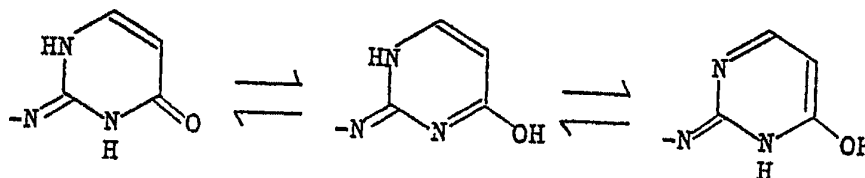
5 Preferiblemente, A es un  $\alpha, \omega$ -alquileo recto, particularmente metileno.

Preferiblemente Z es hidrógeno.

Ejemplos específicos de Het<sup>2</sup> son 5-metilo-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 5-trifluormetil-4-imidazolilo, 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-etoxi-2-piridilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-bromo-4-metilo-2-piridilo y 2-tiazolilo.

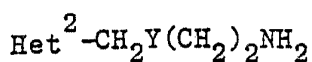
15 Preferiblemente, Y es metileno y Het<sup>2</sup> es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior ó átomos de halógeno, ó un grupo 2-tiazolilo. Particularmente, Y es con preferencia metileno y Het<sup>2</sup> es 2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-etoxi-2-piridilo ó 3-cloro-2-piridilo, por lo que estos compuestos tienen actividad antagonista de histamina H<sub>1</sub> e histamina H<sub>2</sub> particularmente  
20 buena después de administración bien oral o intravenosa.

Los compuestos de fórmula 1 son mostrados y descritos como derivados de 4-pirimidona, existiendo estos derivados en equilibrio con los compuestos tautómeros 6-ona. Estos compuestos también existen en un menor grado como los tautómeros hidroxilo, pudiendo existir también el anillo pirimidona en las  
25 siguientes formas tautoméricas:

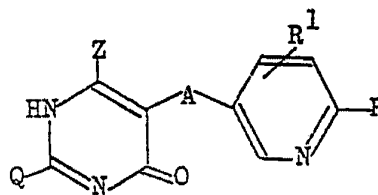


En un procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (2) se preparan reaccionando una amina de fórmula (3) en donde  $\text{Het}^2$  e Y se definen como anteriormente para la fórmula (2), con un compuesto de fórmula (4),

5



(3)



(4)

en donde Z, A, R y R<sup>1</sup> se definen como anteriormente para la fórmula (2) y Q es nitroamino (NO<sub>2</sub>NH), alquiltio inferior, benciltio, cloro, bromo u otro grupo que puede ser desplazado con una amina primaria.

10

15

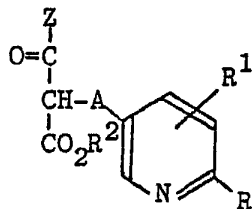
20

25

La reacción puede efectuarse a una temperatura elevada, en ausencia de disolvente, por ejemplo a 80-170°; preferiblemente 120-140°C, o en un disolvente a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La elección del disolvente viene gobernada por las características de solubilidad de los reactantes y la naturaleza de Q. Preferiblemente, el disolvente es piridina, una picolina o mezcla de picolinas, un alcohol inferior, preferiblemente etanol ó 1-propanol, un alcohol inferior acuoso 1,2-etanodiol, una cetona, por ejemplo acetona ó 2-butanona, o un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, sulfolano, acetonitrilo o nitrometano. Particularmente, Q es con preferencia nitroamino y la reacción se efectua en etanol en reflujo, 1-propanol en reflujo o piridina en reflujo, ó Q es metiltio y la reacción se efectua en piridina en reflujo.

Con preferencia se emplean cantidades aproximadamente equimolares de los reactantes, aunque puede utilizarse un exceso, por ejemplo un ligero exceso de 1,1 a 1,5 equivalentes molares o un mayor exceso de 1,5 a 4 equivalentes molares, de cualquiera de los reactantes. Si se utiliza un exceso de un reactante, entonces se emplea preferiblemente un exceso de la amina de fórmula 3. Puede estar presente un exceso de cualquiera de los reactantes al comienzo de la reacción o bien puede añadirse durante el transcurso de esta última.

Los materiales de partida de fórmula (4) pueden prepararse por reacción de un  $\beta$ -oxoéster de fórmula (5)



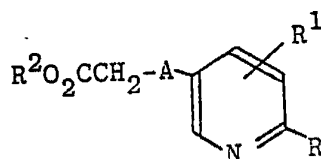
(5)

en donde  $R^2$  es alquilo inferior con (a) nitroguanidina para dar un compuesto de fórmula (4) en donde Q es nitroamino, (b) tiourea seguida por alquilación o bencilación para dar un compuesto de fórmula (4) en donde Q es alquiltio inferior o benciltio, ó (c) guanidina seguida por diazotación en ácido clorhídrico en presencia de cloruro cuproso y cobre, ó por diazotación en ácido bromhídrico en presencia de bromuro cuproso y cobre, para dar un compuesto de fórmula (4) en donde Q es cloro o bromo.

Preferiblemente, las reacciones del  $\beta$ -oxoéster de fórmula (5) con nitroguanidina, tiourea y guanidina, se efectúan en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido inferior de metal alcalino, preferiblemente metóxido sódico o etóxido sódico, un carbonato o hidróxido de metal alcalino,

preferiblemente carbonato potásico ó hidróxido sódico, hidruro sódico o un hidróxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de benciltrimetilamonio. Con preferencia, esta reacción se efectua a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla del disolvente. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol inferior, por ejemplo etanol, un alcohol inferior acuoso, una cetona, por ejemplo 2-butanona ó un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida. Cuando Z es hidrógeno, el  $\beta$ -oxoéster de fórmula (5) puede utilizarse en la forma de un hemiacetal de un alcohol inferior.

Los  $\beta$ -oxoésteres de fórmula (5) donde Z es hidrógeno, pueden prepararse generalmente formilando un éster de fórmula (6)



(6)

con un formato de alquilo inferior, por ejemplo formato de etilo, y una base fuerte, por ejemplo, hidruro sódico, en 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, o empleando sodio en éter. Con preferencia, en esta reacción se emplean dos equivalentes molares aproximadamente de formato de etilo y dos equivalentes molares aproximadamente de hidruro sódico. Los  $\beta$ -oxoésteres de fórmula (5) pueden emplearse en una forma sin purificar o, en ciertos casos, pueden aislarse y utilizarse como sólidos cristalinos. Los  $\beta$ -oxoésteres de fórmula (5) en donde Z es alquilo inferior, pueden prepararse por alquilación de un éster de acilacetato.

Las aminas de fórmula (3) en donde Y es azufre, pueden prepararse reaccionando cisteamina con un compues-

to de fórmula  $\text{Het}^2\text{-CH}_2\text{L}$  donde L es un grupo desplazable con un tiol, por ejemplo hidroxilo, aciloxi (por ejemplo acetoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi), cloro, bromo o triarilfosfonio (por ejemplo trifenilfosfonio). Con preferencia L es hidroxilo o metoxi y la reacción se efectúa bajo condiciones ácidas, por ejemplo en ácido clorhídrico ó bromhídrico.

Las aminas de fórmula (3) en donde Y es metileno y  $\text{Het}^2$  es un grupo 2-piridilo con un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno en la posición 3, pueden prepararse reaccionando una 2-halo-3-nitropiridina con 2-(2-cianoetil)-malonato de dietilo. La hidrólisis y descarboxilación del producto, seguidas por reducción con paladio y carbón, da una 3-amino-3-(3-cianopropil)piridina que puede ser diazotada en ácido sulfúrico 2M y alquilada en sulfóxido de dimetilo para dar una 3-alcoxi-2-(3-cianopropil)piridina. La 3-amino-2-(3-cianopropil)piridina puede reducirse con hidruro de litio-aluminio para dar una 4-(3-amino-2-piridil)butilamina, que puede ser diazotada en ácido clorhídrico fuerte en presencia de cloruro cuproso para dar una 3-cloroamina, ó diazotarse en ácido bromhídrico fuerte en presencia de bromuro cuproso para dar una 3-bromoamina, ó diazotarse en ácido sulfúrico diluido que contiene yoduro sódico para dar una 3-yodoamina. Las 3-amino-2-(3-cuanopropil)piridinas pueden diazotarse en ácido fluorbórico y reducirse con hidruro de litioaluminio para dar una 4-(3-fluor-2-piridil)butilamina.

Las aminas de fórmula (3) en donde Y es metileno y  $\text{Het}^2$  es un grupo 2-tiazolilo pueden prepararse reaccionando una tioamida de fórmula  $\text{NH}_2\text{CS}(\text{CH}_2)_4\text{Q}$ , donde Q es un grupo amino protegido, con un dialquilacetal de bromoacetaldehído y

transformar subsecuentemente el grupo amino protegido a un grupo amino libre.

5 Los ésteres de fórmula (6) pueden prepararse por alquilación de un malonato de dialquilo seguida por hidrólisis y descarboxilación, o por condensación de un aldehído con ácido malónico y descarboxilación, esterificación y reducción del producto.

10 En esta memoria, por el término receptores de histamina  $H_2$  se quiere dar a entender los receptores definidos por Black et al. (Nature, 236, 385 (1972)) como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina pero que son bloqueados por burimamida, y por receptores de histamina  $H_1$  se quiere dar a entender los receptores que implican respuestas de histamina sensibles a mepiramina. Los compuestos  
15 que bloquean los receptores de histamina  $H_2$  son denominados antagonistas de histamina  $H_2$  y los compuestos que bloquean los receptores de histamina  $H_1$  son denominados antagonistas de histamina  $H_1$ .

20 El bloqueo de receptores de histamina  $H_2$  es de importancia a la hora de inhibir las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por antagonistas de histamina  $H_1$ . Los antagonistas de histamina  $H_2$  son activos, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que actúan sobre el  
25 sistema cardiovascular, por ejemplo, como inhibidores de los efectos de histamina sobre la presión sanguínea.

30 En ciertos estados fisiológicos, las acciones biológicas de histamina son mediadas por medio de los receptores de histamina  $H_1$  y  $H_2$ , siendo de utilidad el bloqueo de ambos tipos de receptores. Estos estados incluyen la inflamación me-

diada por histamina, por ejemplo, inflamación de la piel, y aquellas respuestas de hipersensibilidad debidas a la acción de histamina en los receptores  $H_1$  y  $H_2$ , por ejemplo, alergias.

5 La actividad de los compuestos de fórmula (2) como antagonistas de histamina  $H_2$  puede demostrarse por la inhibición de la secreción estimulada con histamina, de ácido gástrico de estómagos perforados en el lumen de ratas anestesiadas con uretano, a dosis inferiores a 16 micromoles por kilogramo, por vía intravenosa. Este procedimiento viene indicado  
10 en Ash y Schild, Brit. J. Pharmac, Chemother. 27, 427 (1966). Igualmente, su actividad como antagonistas de histamina  $H_2$  puede demostrarse por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que, de acuerdo con el artículo antes mencionado de Ash y Schild, no son mediadas por los receptores de histamina  $H_1$ .  
15 Por ejemplo, inhiben las acciones de histamina sobre el atrio aislado del cobayo y útero aislado de la rata. Inhiben la secreción basal de ácido gástrico y también la estimulada por penta-  
20 gastrina o por alimentos. En un ensayo convencional, tal como la medición de la presión sanguínea en el gato anestesiado, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg intravenosamente, inhiben la acción vasodilatadora de histamina. La potencia de estos compuestos viene ilustrada por la dosis eficaz que produce una inhibición del 50 % de la secreción de ácido gástrico en la rata anestesiada y por la dosis que produce una inhibición del  
25 50 % de la taquicardia inducida por histamina en el atrio aislado del cobayo (inferior a  $10^{-4}$  molar).

La actividad de los compuestos de fórmula (2), como antagonistas de histamina  $H_1$  puede demostrarse por la inhibición de las contracciones estimuladas por histamina del  
30 ileo aislado del cobayo. Resulta ventajoso administrar un solo

5 compuesto que tenga actividad antagonista de histamina  $H_1$  y  $H_2$  en lugar de administrar compuestos individuales que tengan actividad antagonista de histamina  $H_1$  y actividad antagonista de histamina  $H_2$ , ya que se evitan las dificultades que surgen de las distintas proporciones de absorción y características farmacocinéticas.

10 Una composición farmacéutica que tiene utilidad como antagonista de histamina  $H_2$ , puede prepararse mezclando un compuesto de fórmula (2) en la forma básica ó en la forma de una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas sales de adición incluyen aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y maleico y pueden formarse convencionalmente a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (2) por vías convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido en un alcohol inferior o mediante el empleo de resinas intercambiadoras de iones, para formar la sal requerida, bien directamente a partir del compuesto en forma de la base o bien a partir de 20 una sal de adición diferente.

25 El vehículo farmacéutico empleado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de vehículo sólido son lactosa, almidón de maíz, almidón de patata o almidones modificados, fosfato dicalcico, terra alba, sucrosa, celulosas, talco, gelatina, agar, acacia de pectina, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabes, aceite de cacahuete, aceite de oliva, alcohol, propilenglicol, polietilenglicoles y agua.

30 Si se emplea un vehículo sólido, la composición puede prepararse en forma de una tableta, cápsula conteniendo

5 polvo o gránulos, sello o comprimidos. La cantidad de vehículo  
sólido en una forma de dosificación unitaria será generalmen-  
te de 25 a 300 mg aproximadamente. Si se usa un vehículo  
líquido, la composición puede tener la forma de un jarabe,  
emulsión múltiple, líquido inyectable estéril o una solución  
acuosa o no acuosa o una suspensión líquida. También pueden  
10 incluirse otros aditivos tales como agentes preservativos,  
por ejemplo, antioxidantes o antibacteriales y/o agentes sa-  
zonantes o colorantes. Los líquidos estériles pueden prepararse  
en ampollas, viales de dosis múltiples o en sistemas de do-  
sificación unitaria y desechables. La preparación puede tam-  
bién realizarse en forma semisólida, por ejemplo, cremas, pas-  
tas, ungüentos o geles, o en forma líquida o de aerosol para  
aplicación local. Las composiciones farmacéuticas se preparan  
15 por las técnicas convencionales a base de procedimientos tales  
como molienda, mezclado, granulación y compresión, secado por  
aspersión, liofilizado o disolución o dispersión de los ingre-  
dientes de la forma adecuada a la preparación deseada. El in-  
grediente activo está presente en las composiciones en una can-  
20 tidad eficaz para bloquear los receptores de histamina H<sub>2</sub>.  
Preferiblemente, cada unidad de dosificación contiene de 50  
a 250 mg aproximadamente del ingrediente activo.

El ingrediente activo se administra preferible-  
mente de una a seis veces por día. El grado de dosificación  
25 diaria es con preferencia de 150 a 1.500 mg aproximadamente.  
La vía de administración puede ser oral o parenteral.

La preparación de los materiales de partida se  
describe en las siguientes Preparaciones y la invención se ilus  
tra por los siguientes ejemplos: las temperaturas se ofrecen  
30 en °C.

PREPARACION 1

5 (i) Una mezcla de 51,57 g de 6-metilpiridina-3-carboxaldehído, 44,30 g de ácido malónico, 6 ml de piperidina y 300 ml de piridina se agita a 100° durante 3 horas y se deja enfriar. La mezcla se evapora hasta sequedad, se añade agua al residuo y el sólido se filtra y recrystaliza en etanol-ácido acético para dar 41,25 g de ácido 3-(6-metil-3-piridil)acrílico, p.f. 213,5-215°.

10 (ii) Una mezcla agitada de 50,70 g de ácido 3-(6-metil-3-piridil)acrílico, 350 ml de etanol seco y 25 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se separa por evaporación 250 ml aproximadamente de etanol.

15 El residuo se vierte en hielo-amoniaco acuoso y la mezcla se extracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se evaporan a un aceite que se cristaliza tras el reposo para dar 3-(6-metil-3-piridil)acrilato de etilo, p.f. 36-37°.

20 (iii) Se hidrogenan 60,36 g de 3-(6-metil-3-piridil)acrilato de etilo en etanol a 35° y 355 kPa empleando 1 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 10 %. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo en forma de un aceite.

25 (iv) Se añaden 57,79 g de 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo y 23,71 g de formato de etilo durante 2,5 horas a una mezcla agitada de 6,88 g de alambre de sodio y 200 ml de éter enfriado en un baño de hielo-sal. La mezcla se agita durante 20 horas y el éter se separa por evaporación. Se añaden 22,76 g de tiourea y 175 ml de etanol al residuo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 7 horas y se evapora hasta sequedad. Se añaden 200 ml de agua al residuo y la mezcla se ajusta a  
30 pH 6 con ácido acético. El sólido se filtra y recrystaliza en

metanol/ácido acético para dar 17,24 g de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracilo, p.f. 240-241°.

5 (v) Se añaden 13,79 g de yoduro de metilo a una solución agitada de 22,66 g de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracilo y 8,0 g de hidróxido sódico en 250 ml de agua, y la mezcla se calienta a 70° durante 1 hora, agitándose a temperatura ambiente durante la noche. Se añade ácido acético hasta pH 5 y el volumen de la mezcla se evapora a un volumen de 50 ml. El sólido se filtra y recristaliza en etanol-ácido acético para dar 10,16 g de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona, p.f. 197-197,5°.

#### PREPARACIÓN 2

15 (i) Una mezcla de 1,31 g de 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo y 7,43 g de formato de etilo se añade gota a gota a una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite, 4,07 g) en 24 ml de 1,2-dimetoxietano seco mantenido a 0°. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante la noche y se vierte en 300 g de hielo-agua. La mezcla se extracta con éter, se ajusta la fase acuosa a pH 5,4 con ácido clorhídrico y el sólido separado se recoge para dar 10,5 g (70 %) de 2-formil-3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo, p.f. 142-144°.

25 (ii) Una solución de 1,55 g de 2-formil-3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo en 20 ml de metanol se añade a una solución agitada de metóxido sódico (a partir de 0,161 g de sodio) en 20 ml de metanol. Se añaden 0,73 g de nitroguanidina seca y la mezcla se calienta bajo reflujo durante la noche y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 50 ml de agua y la solución se extracta con cloroformo y la fase acuosa 30 se ajusta a pH 5 con ácido acético. El sólido precipitado se

filtra y se recristaliza en metanol-ácido acético para dar 0,5 g (27 %) de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona p.f. 215-216° (descomposición).

### PREPARACION 3

5 (i) Una mezcla de 111 g de formato de etilo y 108 g de 2-butanona se añade gota a gota a una mezcla agitada de 72 g de hidruro sódico en aceite (50 % p/p) en 1,2-dimetoxietano seco y la mezcla se deja reposar durante la noche. Se añaden 800 ml de éter y se filtra el sólido (101 g). A este sólido se añaden  
10 69,5 g de cianoacetamida, acetato de pirimidina (preparado añadiendo piridina a 7 ml de ácido acético y 18 ml de agua hasta que la mezcla es básica) y 400 ml de agua y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas y se deja enfriar. La mezcla se acidifica con ácido acético y el sólido precipitado se  
15 recristaliza en etanol acuoso para dar 43,5 g de 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxipiridina.

(ii) Una mezcla íntima de 42 g de 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxipiridina y 81 g de pentacloruro de fósforo se calienta a  
20 140-160° durante 2 horas. El cloruro de fosforilo se separa por destilación bajo presión reducida y al residuo se añaden 500 g de hielo-agua. La mezcla se ajusta a pH 7 con hidróxido sódico acuoso y se extracta con éter. Los extractos etéreos se evaporan a un aceite que se cristaliza en éter-petróleo ligero (p.e. 60-80°) para dar 25,3 g de 2-cloro-3-ciano-5,6-dimetil-  
25 piridina, p.f. 83-87°.

(iii) Una mezcla de 21,5 g de 2-cloro-3-ciano-5,6-dimetilpiridina, 24 g de hidrocloreuro de semicarbazida, 42,3 g de acetato sódico, 225 ml de agua y 475 ml de metanol, se hidrogena a  
30 344 kPa a 50°, empleando 5 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla se añade a 750 ml de agua y se filtra. El filtrado

sólido se suspende en 130 ml de agua y se añaden 70 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a 100° durante 1 hora; se añaden 120 ml de formalina al 40% p/p y la mezcla se calienta a 100° durante media hora más y se deja enfriar.  
5 Se añaden 95 g de acetato sódico y 250 ml de agua y la mezcla se extracta con éter y los extractos se lavan con carbonato potásico acuoso al 5% y se evapora para dar 13,24 g (60%) de 2-cloro-5,6-dimetil-3-piridinacarboxaldehído, p.f. 69-70°.

(iv) Una mezcla de 16,85 g de 2-cloro-5,6-dimetil-3-piridina-  
10 carboxaldehído, 11,45 g de ácido malónico, 10 ml de piperidina y 100 ml de piridina se calienta bajo reflujo durante 1 hora y se evapora a un aceite. Este aceite se disuelve en solución de hidróxido sódico y se extracta con cloroformo, se acidifica la fase acuosa residual con ácido clorhídrico y se extracta con  
15 cloroformo. El segundo extracto clorofórmico se lava con agua y se evapora para dar 18,3 g (87 %) de ácido 3-(2-cloro-5,6-dimetil-3-piridil)acrílico, p.f. 150-158°. Este ácido se esterifica empleando etanol y ácido sulfúrico para dar el éster etílico, p.f. 85-88°.

(v) Se hidrogena a 25-30° y 344 kPa, 32,7 g del éster etílico en 500 ml de etanol, empleando 3 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a un aceite que se distribuye entre cloroformo y ácido clorhídrico 2N. La fase acuosa se basifica con hidróxido sódico acuoso, se extracta con cloroformo y los extractos  
25 clorofórmicos se evaporan para dar 21,8 g (80 %) de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)propionato de etilo en forma de un aceite.

(vi) La reacción de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)propionato de etilo con formato de etilo e hidruro sódico en dimetoxietano, a temperatura ambiente, proporciona 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-  
30 2-formilpropionato de etilo, p.f. 148-149°.

(vii) Se añaden 6,05 g de nitroguanidina a una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 1,45 g de sodio) en 65 ml de metanol seco y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 0,75 horas. Se añaden 14,3 g de 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-formilpropionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 40 horas y se evapora hasta sequedad. Se añaden 40 ml de agua al residuo y la mezcla se extracta con cloroformo. La fase acuosa residual se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico y el sólido separado se filtra y recristaliza en dimetilformamida-etanol para dar 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona, p.f. 212-213°.

#### PREPARACION 4

(i) Una mezcla de 61,26 g de 2-metoxi-5-cianopiridina, 76,4 g de hidrocloreuro de semicarbazida, 74,92 g de acetato sódico, 1.300 ml de etanol y 400 ml de agua, se hidrogena a 344 kPa empleando 1 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla se evapora a un volumen de 500 ml, se añaden 1.000 ml de agua y la mezcla se deja reposar a 0° durante la noche. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua y se disuelve en 1.000 ml de ácido clorhídrico al 10 %. Se añaden 450 ml de solución de formaldehído al 36 % p/v y la mezcla se calienta durante 15 minutos, se deja enfriar y se añade a una solución de 298,5 g de acetato sódico en 900 ml de agua. Esta mezcla se extracta con éter (3 x 500 ml) y los extractos combinados se lavan sucesivamente con carbonato potásico acuoso y agua y se seca y evapora para dar 31,5 g (50%) de 6-metoxi-piridina-3-carboxaldehído, p.f. 48-49°.

(ii) Una mezcla de 2,34 g de 6-metoxipiridina-3-carboxaldehído, 4,51 g de malonato de monoetilo, 12 ml de piridina y 6 gotas de piperidina, se calienta bajo reflujo durante 5 horas y se evapora a un aceite. Este aceite se distribuye entre éter

y amoniaco acuoso diluido. La capa de éter separada se lava con agua y se evapora a un aceite que cristaliza tras el reposo para dar 2.8 g (79%) de 3-(6-metoxi-3-piridil)acrilato de etilo, p.f. 49-52°.

5 (iii) Se hidrogenan a 344 kPa a 40°, y utilizando 0,2 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, 32,33 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)acrilato de etilo en 160 ml de etanol. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar 32,7 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo como un aceite.

10 (iv) Una mezcla de 32,74 g de 3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo y 17,22 g de formato de etilo se añaden gota a gota, en un período de 1,5 horas, a una suspensión agitada de hidruro sódico en aceite (50 %, 9,38 g) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano enfriado a -2°, se deja reposar durante la noche a  
15 temperatura ambiente y se vierte entonces sobre hielo. La mezcla se extracta con éter y la fase acuosa se ajusta a pH 5 con ácido sulfúrico 2N. Precipita un aceite que se cristaliza al reposar para dar 25,9 g (70 %) de 2-formil-3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo, p.f. 91,5-94°. Una muestra re-  
20 cristalizada en etanol acuoso tiene un p.f. de 93-94°.

(v) Se añaden 4,7 g de nitroguanidina a una solución de metóxido sódico (preparado a partir de 1,15 g de sodio) en 50 ml de metanol y la mezcla se refluye durante 45 minutos. Se añaden 10,7 g de 2-formil-3-(6-metoxi-3-piridil)propionato de etilo  
25 y la mezcla se refluye durante 34 horas y se evapora a un residuo. El residuo se disuelve en agua y la solución se extracta con cloroformo. La solución acuosa residual se ajusta a pH 5 con ácido acético y el sólido precipitado se filtra para dar 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 183,5-186°.

EJEMPLO 1

Una solución de 5,48 g de 4-(3-metoxi-2-piridil)-butilamina y 7,95 g de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona en 200 ml de piridina, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora hasta sequedad para dar como residuo 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona como la base libre en bruto. El residuo se extracta con 200 ml de propanol caliente y la solución se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico, El sólido 10,83 g, 74 %) cristalizado se filtra y se recrystaliza en propanol conteniendo 1 % de ácido clorhídrico acuoso 12N, para dar el trihidrocloruro (7,53 g, 51 %), p.f. 184-188°.

EJEMPLOS 2 a 9

La reacción de cantidades equimolares de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona y 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, 4-(5-metil-4-imidazolil)butilamina, 4-(2-piridil)butilamina, 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina, 4-(3-etoxi-2-piridil)butilamina, 4-(3-cloro-2-piridil)butilamina, 2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamina, y 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina, respectivamente, por calentamiento a 145-150 y purificación del producto de reacción enfriado, proporciona los siguientes compuestos.

Ejemplo No.

2. 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona aislado como el trihidrocloruro, p.f. 210-214°.

3. 2-[4-(5-metil-4-imidazolil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, aislado como el trihidrocloruro, p.f. 189-190°.
- 5 4. 2-[4-(2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, aislado como la base libre. p.f. 156-157,5°.
5. 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, aislado como un hidrato de la base libre, p.f. 67-69°, y convertido al trihidrocloruro, p.f. 209-210°.
- 10 6. 2-[4-(3-etoxi-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona aislado como la base libre, p.f. 104-105°.
7. 2-[4-(3-cloro-2-piridil)butilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona aislado como la base libre, p.f. 132-133°.
- 15 8. 2-[2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, aislado como el trihidrocloruro, p.f. 193-196°.
- 20 9. 2-[2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, aislado como el trihidrocloruro, p.f. 187-190°.

EJEMPLO 10

Una mezcla de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroemino-4-pirimidona y 1,1 equivalentes de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta a 130° durante 5 horas y se calienta bajo reflujo en etanol durante 12 horas, se evapora hasta sequedad y el producto se aísla como monohidrato de 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 115° (reblandecimiento en 98°).

25

30

EJEMPLO 11

Una mezcla de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona y 1,2 equivalentes de 2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamina, se calienta bajo reflujo en etanol durante 48 horas, se evapora hasta sequedad y el producto se aisla como 2-[2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino]-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 105-107°.

EJEMPLO 12

Se refluén conjuntamente en etanol durante 24 horas, cantidades equimolares de 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidona y 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina. Se añaden 0,1 equivalentes molares más de la amina y la mezcla se reflué durante 24 horas más, se evapora hasta sequedad y se purifica para dar dihidrato de 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)butilamino]-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 93-94,5°.

EJEMPLO 13

Una mezcla equimolar de 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona y 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, se calienta bajo reflujo en etanol durante 18 horas. El sólido cristalizado tras enfriamiento se recristaliza en etanol para dar 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 197-198,5°, en un rendimiento del 63%.

EJEMPLO 14

Cuando se convierte 5,6-dimetoxipiridina-3-carboxaldehído en 2-nitroamino-5-(5,6-dimetoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona, empleando los procedimientos de Preparación 1 y 2 y ésta pirimidona se reacciona con 4-(3-metoxi-

2-piridil)-butilamina, se obtiene 2-[4-(3-metoxi-2-piridil)-butilamino]-5-(5,6-dimetoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona.

Preparación de composiciones farmaceuticas por administración oral

5 Se prepara una composición farmaceutica que contiene:

		% v/v
	El producto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 14	55
A	Fosfato de calcio dibásico dihidratado	20
	Agente colorante aceptado	0,5
10	Polivinilpirrolidona	4,0
	B { Celulosa microcristalina	3,0
	Almidón de maiz	8,0
	Glicolato sódico de almidón	4,0
	Estearato de magnesio	0,5

15 mezclando conjuntamente los ingredientes A (sustituyendo, si se desea, lactosa o celulosa microcristalina por fosfato de calcio dibásico dihidratado), añadiendo una solución concentrada de polivinilpirrolidona, granulando, secando y tamizando los gránulos secos; añadiendo los ingredientes B a los gránulos secos y comprimir la mezcla en tabletas, conteniendo una cantidad de producto correspondiente a 100 mg, 150 mg o 200 mg de la base libre.

20 Preparación de composiciones farmaceuticas por administración local

25 Se prepara una composición farmaceutica que contiene:

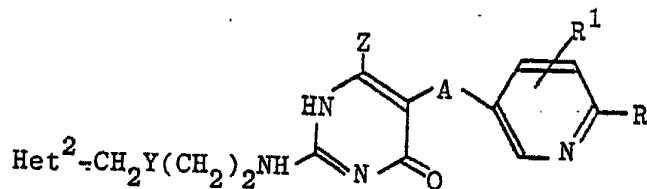
		<u>% v/v</u>
5	A	{ Alcohol estearílico 15,0
		{ cera de abeja 8,0
		{ monooleato de sorbitan 1,25
		{ monooleato de polioxoetilensorbitan 3,75
10	B	{ El producto de cualquiera de los Ejem- 1,0
		{ plos 1 a 14
		{ Solución de sorbitol BP 7,5
		{ Acido cítrico 0,2
		{ Citrato sódico 0,05
		{ Metilparabeno 0,18
		{ Propilparabeno 0,02
		{ Agua hasta 100

15 Se calienta a 72° una mezcla de los ingredientes A, y se añade con agitación a una mezcla de los ingredientes B a 70°, continuándose la agitación hasta que se forma una crema.

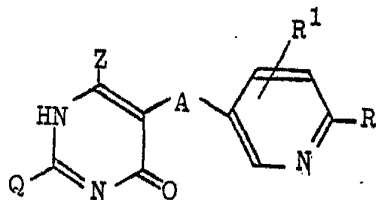
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar pirimidonas, de fórmula (2)



5 en donde Het<sup>2</sup> es un grupo 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo, un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o átomos de halógeno, o un grupo 2-tiazolilo; Y es azufre o metileno; Z  
10 es hidrógeno o alquilo inferior; A es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; R es alquilo inferior o alcoxi inferior y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



15 en donde Z, A, R y R<sup>1</sup> se definen como en la fórmula (2) y Q es nitroamino (NO<sub>2</sub>NH-), alquiltio inferior, benciltio, cloro, bromo u otro grupo que pueda ser desplazado con una amina primaria, con una amina de fórmula Het<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> en donde Het<sup>2</sup> e Y se definen como en la fórmula (2).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Q es nitrógeno y la reacción se efectúa en etanol, 1-propanol o piridina en reflujo.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Q es metiltio y la reacción se efectúa en piridina en reflujo.

10 4.-Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Y es metileno y Het<sup>2</sup> es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o átomos de halógeno, o un grupo 2-tiazolilo.

15 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Y es metileno y Het<sup>2</sup> es 2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-etoxi-2-piridilo ó 3-cloro-2-piridilo.

6.- Procedimiento para preparar pirimidonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

20 ABR. 1979

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. M. GOMEZ AREBO Y POSADO

v. p.

