

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

ah



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	482.869/0	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	26-7-79	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
31153/78	26-7-78	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D 403/10, 413/10, 417/10; A61K31/42, 31/425, 31/495.	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDONA.

71 SOLICITANTE (ES)

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6-12 Garges Street, LONDON W1Y 8DH, INGLATERRA.

73 INVENTOR (ES) Barry John Price; John Watson Clitherow; John Bradshaw; Michael Martin-Smith; Ducan Bruce Judd y Roger Hayes, todos de nacionalidad británica a excepción del Sr. Martin que tiene nacionalidad de Nueva Zelanda.

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

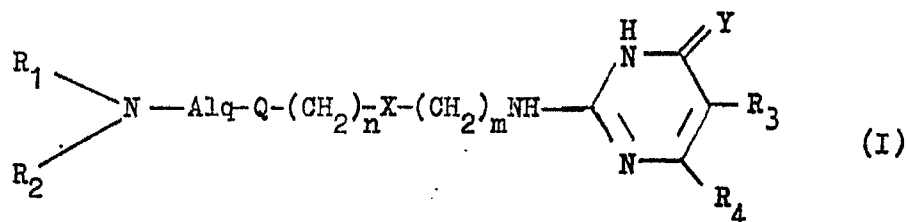
1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de piri-
midona con acción selectiva sobre los receptores de hista-
mina, a procedimientos para su preparación, a composiciones
farmacéuticas que los contienen y a su empleo en terapéutica.

5 Ahora se ha hallado que ciertos derivados heterocíclic-
cos nuevos son potentes y selectivos H₂-antagonistas. Estos
compuestos, que se describen con más detalle más adelante,
presentan, por ejemplo, inhibición de la secreción del áci-
do gástrico cuando ésta se estimula vía los receptores de
10 histamina (Ash y Schild, Brit.J.Pharmacol.Chemother, 1966,
27, 427). Su capacidad para hacerlo así puede ponerse de ma-
nifiesto en el estómago perfundido de rata utilizando el mé-
todo descrito en la patente alemana publicada n° 2.734.070,
modificado mediante el uso de pentobarbitona sódica (50 mg/
15 kg) como anestésico en lugar de uretano y en perros conscien-
tes provistos de sacos de Heidenhain, utilizando el método
descrito por Black y colaboradores, Nature 1972, 236, 385.
Además, estos compuestos antagonizan el efecto de la histami-
na sobre la frecuencia de contracción del atrio derecho aislado
20 de cobaya pero no modifica las contracciones inducidas por
la histamina del músculo liso gastrointestinal aislado que
son mediadas a través de H₁-receptores.

 Los compuestos con actividad H₂-bloqueante de histami-
na pueden ser utilizados en el tratamiento de condiciones don-
25 de se produce una hipersecreción de ácido gástrico, especial-
mente en las úlceras gástricas y pépticas, así como como medi-
da profiláctica en procedimientos quirúrgicos y en el trata-
miento de las condiciones alérgicas o inflamatorias donde la
histamina es un mediador conocido. Así, pueden ser utilizados,
30 por ejemplo, solos o en combinación con otros ingredientes

1 activos, en el tratamiento de las condiciones alérgicas e
inflamatorias de la piel.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula general (I):



10 y sales fisiológicamente aceptables, hidratos y bioprecursos
res de los mismos, donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o
diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alqui-
lo, cicloalquilo, alqueno, aralquilo, alquino o alquilo
sustituído con hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , amino, alquilamino
15 C_{1-3} o di(alquil C_{1-3}) amino o bien R_1 y R_2 junto con el átomo
de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo he-
terocíclico alicíclico de 5 a 10 miembros que puede estar
saturado o puede contener por lo menos un doble enlace, pue-
de estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos al-
20 quilo C_{1-3} , v.g. metilo o un grupo hidroxilo y/o puede contener
otro heteroátomo, v.g. oxígeno o azufre;

Alq representa una cadena alquilénica lineal de 1 a
4 átomos de carbono;

25 Q representa un anillo de furano o tiofeno cuya incor-
poración al resto de la molécula se realiza a través de en-
laces en las posiciones 2 y 5, conteniendo opcionalmente el
anillo de furano otro sustituyente R_5 adyacente al grupo
 R_1R_2NAlq o bien Q representa un anillo bencénico cuya incor-
poración al resto de la molécula se realiza a través de en-
30 laces en las posiciones 1 y 3 o 1 y 4;

1 R_5 representa halógeno, v.g. flúor, cloro o bromo o alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ;

X representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$;

5 n es 0 o 1;

m es 2, 3 o 4;

Y representa $=O$ o $=S$;

R_3 representa hidrógeno, en cuyo caso R_4 representa metilo o bien R_3 representa $-(CH_2)_p V (CH_2)_q Ar$, fenilo o alquilo, en cuyo caso R_4 representa hidrógeno;

10 V representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, o 3; siendo la suma de p + q igual a 3 o menos;

15 Ar representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros en el anillo, conteniendo el grupo heterocíclico 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y cuando el grupo carbocíclico aromático es fenilo, estando opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los siguientes: alquilo C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , metilendioxo, halógeno, v.g. flúor, cloro o bromo, triflúor-
20 metilo y di-(alquil C_{1-3}) amino;

25 con la excepción de que cuando n es 0 y X es oxígeno, entonces Q representa un anillo bencénico o tiofénico.

30 El término "alquilo" como grupo o parte de un grupo significa que el grupo es lineal o ramificado y, salvo indicación en contrario, contiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y en especial de 1 a 4 átomos de carbono, v.g. metilo o etilo y los términos "alquinilo" y "alqueno" sig-

1 nifican que el grupo contiene preferiblemente de 3 a 6 átomos
de carbono.

5 El término "cicloalquilo" significa que el grupo contiene
de 3 a 8 átomos de carbono. El término "arilo" como parte de
un grupo significa preferiblemente fenilo o fenilo sustituí-
do, por ejemplo fenilo sustituído con uno o más grupos alqui-
lo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃ o átomos de halógeno. Son ejemplos de
grupos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos para Ar los
10 grupos fenilo, naftilo, piridilo, furanilo, tienilo, tiazoli-
lo, oxazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo.

La invención incluye los compuestos de fórmula (I) en
forma de sales fisiológicamente aceptables con ácidos orgáni-
cos e inorgánicos. Son sales especialmente útiles los hidro-
15 cloruros, hidrobromuros y sulfatos así como los acetatos, ma-
leatos y fumaratos. Los compuestos y sus sales también pueden
formar hidratos. Los compuestos de fórmula (I) pueden presen-
tar tautomerismo y la fórmula cubre todos los tautómeros.

Los compuestos de esta invención, preferiblemente en for-
ma de sal, pueden ser formulados para su administración por
20 cualquier vía conveniente y la invención incluye dentro de
sus límites las composiciones farmacéuticas que contienen por
lo menos un compuesto de acuerdo con la invención adaptadas
para uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones
pueden ser formuladas de forma convencional utilizando uno
25 o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
Estas composiciones, si es necesario, también pueden contener
otros ingredientes activos.

Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden
ser formulados para administración oral, bucal, tópica, paren-
30 teral o rectal. Se prefiere la administración por vía oral.

1 Para administración oral, la composición farmacéutica
puede adoptar la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas,
5 polvos, soluciones, jarabes o suspensiones preparadas por
medios convencionales con excipientes aceptables. Para la
administración bucal, la composición puede adoptar la forma
de tabletas o grageas formuladas en forma convencional.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser formulados
para la administración parenteral mediante inyección por
bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección
pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas
o en envases de dosis múltiples con un preservativo adiciona-
do. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensio-
nes, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos
y pueden contener agentes formuladores como agentes suspen-
15 sores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente,
el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo
para ser reconstituido con un vehículo adecuado por ejemplo
agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

20 Los compuestos de la invención también pueden ser formu-
lados en composiciones rectales como supositorios o enemas
de retención, conteniendo por ejemplo bases convencionales
para supositorios como manteca de cacao u otro glicérido.

25 Para administración interna, un régimen diario de dosi-
ficación conveniente de los compuestos de esta invención
sería de 1 a 6 dosis hasta un total de unos 10 mg a 2 g al
día, v.g. 10 mg a 500 mg al día. La dosis precisa empleada
depende del tamaño y estado del paciente y de la vía de ad-
ministración.

30 Los compuestos de la invención, como se ha mencionado
antes, son potentes antagonistas de la histamina en H₂-recep-

1 tores, como pone de manifiesto su inhibición de la secre-
ción del ácido gástrico en la preparación de estómago perfun-
dido de rata. Ciertos compuestos, por ejemplo los compuestos
de fórmula (I) donde R_1R_2N es $(CH_3)_2N$ y pirrolidino, Alq es
5 CH_2 , Ar es 3-piridilo o 4-piridilo, Y es oxígeno, V es CH_2 ,
p y q son ambos 0 y Q es un anillo de furano, en cuyo caso
n es 1, m es 2 y X es azufre, o Q es un anillo de benceno
cuya incorporación al resto de la molécula es a través de
enlaces en las posiciones 1 y 3, en cuyo caso n es 0, m es
10 3 y X es oxígeno, son de especial interés ya que presentan
una larga duración de su acción en el perro con bolsas
Heidenhain. Esta larga duración de la acción constituye una
ventaja especial de los compuestos de esta invención.

Los compuestos preferidos son los de fórmula (I) donde:

- 15 (1) R_1R_2N representa un grupo alquilamino (v.g. metilamino),
dialquilamino (v.g. dimetilamino o etilmetilamino) o un
anillo de 5 a 7 miembros sin ninguna otra heterofunción,
v.g. un grupo piperidino o pirrolidino;
- 20 (2) n es 1, X es azufre y m es 2 o 3, más especialmente 2
o bien n es 1, X es oxígeno y m es 3 o 4, más bien 3,
o n es 0, X es oxígeno y m es 3;
- (3) Y es oxígeno;
- (4) R_4 es hidrógeno y R_3 representa el grupo $(CH_2)_pV(CH_2)_qAr$,
25 donde p es 0, 1 o 2, V es CH_2 u oxígeno y q es 0 o 1;
y especialmente p es 0, q es 0 y V es CH_2 .
- (5) Ar es 2, 3 o 4-piridilo, fenilo opcionalmente sustitui-
do con alcoxi o con dialquilamino o 3-quinolilo, prefe-
riblemente Ar es 3 o 4-piridilo;
- 30 (6) Q es furano o 1,3-benceno, preferiblemente 1,3-benceno
y Alq es preferiblemente CH_2 .

Otros compuestos preferidos son aquéllos donde Ar es fe

1 nilo sustituido con (alcoxi C₁₋₃)metilo, en cuyo caso prefe-
riblemente p es 2, q es 0 y V es oxígeno o aquéllos donde Ar
es 3-indolilo. Otros compuestos preferidos son aquéllos don-
de R₃ es hidrógeno y R₄ es CH₃, o aquéllos donde R₃ es fenilo
5 y R₄ es hidrógeno.

Teniendo en cuenta su potencia y/o la prolongada dura-
ción de su acción, son compuestos especialmente preferidos
los siguientes:

- 10 2-[[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]ami-
no]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona
2-[[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]
amino]-5-[(4-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona
15 2-[[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]
amino]-5-[2-[3-(metoximetil)fenoxi]etil]-4(3H)-pirimidi-
nona
5-[(3-piridinil)metil]-2-[[2-[[[5-[(1-pirrolidinil)metil]-2-
furanil]metil]tio]etil]amino]-4(3H)-pirimidinona
2-[[3-[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metoxi]propil]ami-
no]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona
20 2-[[3-[3-[(dimetilamino)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-pi-
ridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona
2-[[3-[3-[(1-pirrolidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-
piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona
5-fenilmetil-2-[[3-[3-[(1-pirrolidinil)metil]fenoxi]propil]
25 amino]-4(3H)-pirimidinona
2-[[3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-
piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

y sus sales fisiológicamente aceptables.

30 De acuerdo con una realización, la invención proporciona
compuestos de fórmula general (I) y sales fisiológicamente

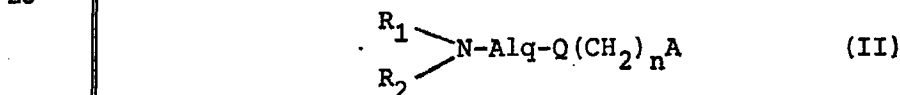
1 aceptables, hidratos y bioprecusores de los mismos, donde
R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan ca-
2 da uno de ellos hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo,
3 aralquilo o alquilo sustituido con alcoxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)
4 amino o di(alquil C₁₋₃) amino o bien R₁ y R₂ junto con el átomo
5 de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocí-
6 clico monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede conte-
7 ner además la heterofunción -O-; y Alq es CH₂.

8 R₃ representa -(CH₂)_pV(CH₂)_qAr y R₄ representa hidrógeno;
9 Ar representa un anillo heterocíclico aromático que con-
10 tiene de 5 a 10 miembros en el anillo y 1 o 2 heteroátomos
11 seleccionados entre N, O y S o bien Ar representa fanilo que
12 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos se-
13 leccionados entre los siguientes: alquilo C₁₋₃, hidróxi, alco-
14 xi C₁₋₃, metilendioxi, halógeno, trifluormetilo y di(alquil
15 C₁₋₃)amino;

16 Q, R₅, X, V, n, m, p, q e Y son los definidos en la fór-
17 mula (I);

18 con la excepción de que n no es 0 cuando X es oxígeno
19 y Q es un anillo de furano, furano sustituido o tiofeno y
20 X no es -CH₂- cuando Q es un anillo de furano sustituido
21 con R₅.

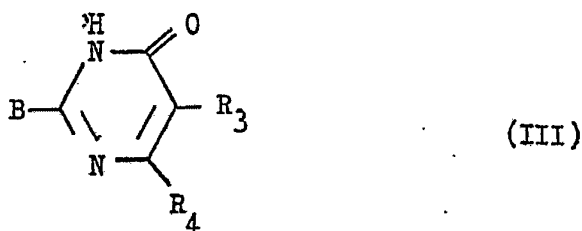
22 Los compuestos de fórmula (I) donde Y es =O pueden pre-
23 pararse por reacción de un compuesto de fórmula (II):



25 donde R₁, R₂, Alq, Q y n son los definidos en la fórmula (I)
26 y A representa -X(CH₂)_mNH₂, hidróxi o -X(CH₂)_mL', donde X y
27 m son los definidos en la fórmula (I) y L' es un grupo sa-
28 liente, con la excepción de que cuando A es hidróxi n debe
29

30

1 ser 1, con un compuesto apropiado de fórmula (III):

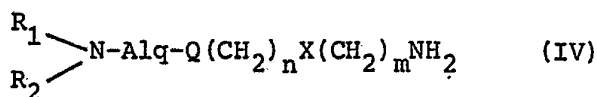


5

donde B representa un grupo L saliente, $HX(CH_2)_mNH - o - NH_2$,
 donde R_3 , R_4 y m son los definidos en la fórmula (I) y X es
 -O- o -S-. Son ejemplos de grupos salientes L los grupos
 tioalquilo y tioaralquilo y son ejemplos de grupos salientes
 L' los halógenos y el grupo aciloxi.

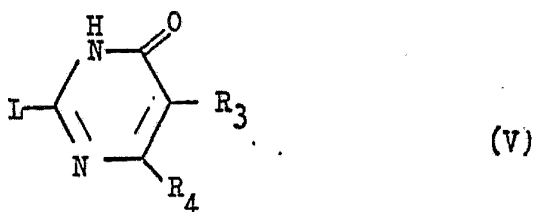
10

Así, una amina primaria de fórmula (IV):



15

donde R_1 , R_2 , Alq, Q, X, n y m son los definidos en la fór-
 mula (I) puede hacerse reaccionar con una pirimidona de fór-
 mula (V):



20

donde R_3 y R_4 son los definidos en la fórmula (I) y L es un
 grupo saliente, por ejemplo tioalquilo o tioaralquilo, v.g.
 tiometilo.

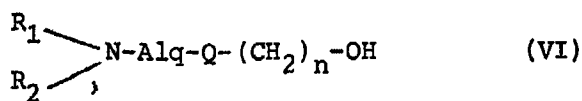
25

La reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente.
 Los disolventes adecuados son los alcoholes, v.g. etanol y
 acetonitrilo o la amina (IV) puede actuar como disolvente.
 La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura
 elevada.

30

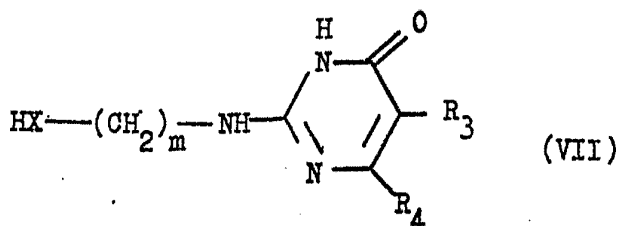
En otra realización de este procedimiento, un compuesto
 de fórmula (VI):

1



donde R_1 , R_2 , Alq y Q son los definidos en la fórmula (I) y n es 1, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):

5



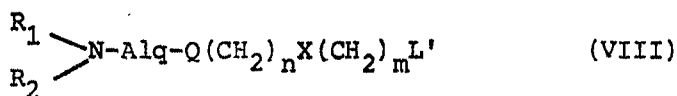
10

donde X es S u O y m , R_3 y R_4 son los definidos en la fórmula (I). La reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar los compuestos (VI) y (VII) directamente en presencia de un ácido como ácido metanosulfónico o un ácido mineral como ácido clorhídrico concentrado.

15

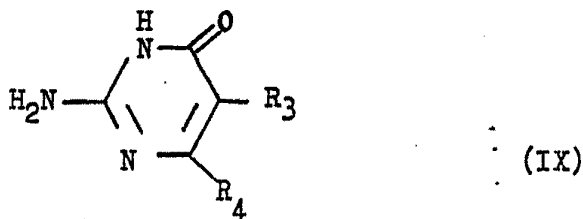
En una tercera realización de este procedimiento, un compuesto de fórmula (VIII):

20



donde R_1 , R_2 , Alq, Q, X, n y m son los definidos en la fórmula (I) y L' es un grupo saliente, tal como halógeno, v.g. cloro o aciloxi v.g. acetiloxi, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (IX):

25

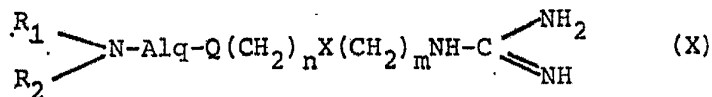


30

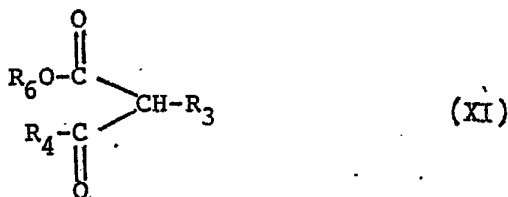
donde R_3 y R_4 son los definidos en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) donde Y es oxígeno tam-

1 también pueden prepararse por reacción de una guanidina de fórmula (X):



5 donde R_1 , R_2 , Alq, Q, X, n y m son los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XI):



10 donde R_3 y R_4 son los definidos en la fórmula (I) y R_5 es alquilo (v.g. etilo), bencilo o fenilo.

15 La reacción puede llevarse a cabo calentando la guanidina de fórmula (X) con el compuesto de fórmula (XI), opcionalmente en un disolvente tal como el alcohol correspondiente a la función éster del compuesto (XI), es decir, R_6OH , a temperatura elevada, preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo el alcóxido sódico correspondiente a la función éster del compuesto (XI) es decir, R_6ONa .

20 Los compuestos de fórmula (I) donde Y es azufre pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) donde Y es oxígeno con pentasulfuro de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente como piridina, a temperatura elevada.

25 Cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno en los intermedios de cualquiera de las reacciones anteriores, la función amino primario puede ser protegida, por ejemplo en forma de grupo ftalimido. El grupo protector puede ser separado en cualquier etapa adecuada. En el caso de un grupo ftalimido, este puede ser escindido empleando una amina primaria, v.g. metilamina,

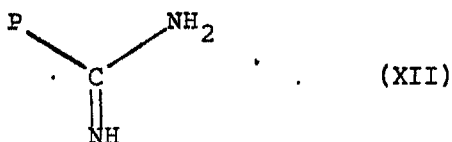
30

1 o una hidrazina, v.g. hidrato de hidrazina.

Las aminas de fórmula (IV) pueden prepararse como es-
tá descrito en las patentes alemanas publicadas 2.734.070,
2.821.409 y 2.821.410 y en la solicitud de patente británi-
ca publicada 2.006.671 o por métodos análogos a los descri-
tos en estos documentos.

5 Los intermedios de fórmula (X) pueden prepararse por
tratamiento de una amina de fórmula (IV) con un compuesto
de fórmula (XII)

10



donde P es un grupo saliente, v.g. tiometilo o 3,5-dimetil-
pirazol.

15

Los intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse a
partir de los de fórmula (V) por reacción con un ω -amino-
alquiltiol o un ω -aminoalcanol.

20

Las pirimidonas de fórmula (V) donde L es tioalquilo
pueden prepararse por tratamiento del correspondiente tiol
(L en la fórmula (V) es SH) con un agente alquilante, v.g.
un haluro de alquilo o un sulfato de dialquilo. Los tioles
pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XI)
por tratamiento con tiourea. Alternativamente, las pirimido-
nas de fórmula (V) donde L es tioalquilo pueden prepararse
por tratamiento de los compuestos de fórmula (XI) con la
sal de S-alquil-isotiouronio apropiada, v.g. sulfato de S-
metil-isotiouronio.

25

30

Cuando el producto de cualquiera de los procedimientos
anteriores es una base libre y se requiere una sal, esta
última puede ser formada por métodos convencionales. Así, por

1 ejemplo, un método generalmente conveniente de formación
de las sales consiste en mezclar cantidades apropiadas de
la base libre y el ácido en un disolvente o mezcla disolven-
te adecuada, v.g. un alcohol como etanol o un éster como
5 acetato de etilo.

La invención es ilustrada mediante los siguientes
ejemplos.

EJEMPLO 1

10 (i) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]-
etil]amino]-5-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona, bis-ma-
leato

15 Se calientan a 140° durante 5 horas 4,28 g de 5-[[2-
aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina y 2,32 g
de 2-(metiltio)-5-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona. El residuo
después de cromatografiar en columna (sílice/acetato de eti-
lo), da un aceite que se disuelve en 50 ml de acetato de eti-
lo y se trata con 1,46 g de ácido maleico en 25 ml de meta-
nol. Después de evaporación parcial de la solución, se obtie-
ne el compuesto del título en forma de prismas blancos (2,9 g)
20 p.f. 145-146°.

Análisis para $C_{21}H_{26}N_4O_2S \cdot 2C_4H_4O_4$:

Encontrado: C, 54,9; H, 5,4; N, 8,9

Calculado : C, 55,2; H, 5,4; N, 8,9 %

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

25 (ii) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]-
etil]amino]-5-[(2-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,93 g)
en forma de aceite ambarino, a partir de 2-[[[aminoetil)tio]
metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (2 g) y 2-(metiltio)-5-
30 [(2-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1,07 g) a 140° du-
rante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/me

1. tanol-amoniaco 0,88, 79:1). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,4. ,

Análisis para $C_{20}H_{25}N_5O_2S \cdot 1/3H_2O$:

Encontrado: C, 59,4; H, 6,6; N, 16,6

5 Calculado : C, 59,2; H, 6,4; N, 17,3 %

(iii) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1,6 g), p.f. 128-129°, a partir de 5-[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (2,5 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1,5 g) a 140° durante 3 horas, seguido de cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (p.f. 60-80°). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,53.

15 (iv) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(4-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,77 g) en forma de aceite ambarino, a partir de 5-[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (0,76 g) y 2-(metiltio)-5-[(4-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,75 g) a 120° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1).

C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,44.

Análisis para $C_{20}H_{25}N_5O_2S \cdot 1/4 H_2O$:

Encontrado: C, 56,8; H, 6,5; N, 16,6

20 Calculado : C, 56,9; H, 6,6; N, 16,6 %

25 (v) 5-[(3-Piridinil)metil]-2-[[2-[[[5-(1-pirrolidinil)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-4(3H)-pirimidinona (0,83 g) en forma de aceite ambarino, a partir de 2-[[[5-(1-pirrolidinil)metil]-2-furanil]metil]tio]etanamina (1,1 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1 g) a 30 140° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna

1 (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1).

C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,55

Análisis para $C_{22}H_{27}N_5O_2S \cdot 1/4H_2O$:

Encontrado: C, 61,0; H, 6,5; N, 15,9

5 Calculado : C, 61,4; H, 6,5; N, 16,3 %

(vi) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[4-metoxifenil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1,3 g), p.f. 86-87° a partir de 5-[[[2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (2,14 g) y 5-[4-metoxifenil)metil]-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona (1,31 g) a 140° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol) y cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°).

15 C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,37.

(vii) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-metil-4(3H)-pirimidinona (2,57 g), p.f. 86-89° , a partir de 5-[[[2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (4,15 g) y 5-metil-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona (2 g) a 140° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol) y solidificación en éter.

20 C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,34.

(viii) 5-[4-Clorofenil)metil]-2-[[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-4(3H)-pirimidinona (1,25 g), p.f. 118-120°, a partir de 5-[[[2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (2,14 g) y 5-[4-clorofenil)metil]-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona (1,33 g) a 140° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/acetato de etilo-metanol, 1:1) y cristalización en acetato de metilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°). C.C.F.

30 (sílice/metanol) Rf 0,47.

1 (ix) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-6-metil-4(3H)-pirimidinona (2,86 g) en forma de
aceite amarillo, a partir de 5-[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-
5 dimetil-2-furanmetanamina (2,14 g) y 6-metil-2-(metiltio)-
4(3H)-pirimidinona (1,5 g) a 120° durante 4 horas, seguido
de cromatografía en columna (sílice/metanol). C.C.F. sílice/
metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,5.

Análisis para $C_{15}H_{22}N_4O_2S \cdot 3/4H_2O$:

Encontrado: C, 53,7; H, 6,7; N, 16,6

10 Calculado : C, 53,6; H, 7,1; N, 16,7 %

(x) 2-[[3-[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metoxi]propil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,57 g)
en forma de aceite amarillo, a partir de 5-[(3-aminopropoxi)metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (1 g) y 2-(metiltio)-
15 5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1 g) a 140° duran-
te 6 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/meta-
nol). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,45.

Análisis para $C_{21}H_{27}N_5O_3 \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 61,9; H, 6,9; N, 16,8

20 Calculado : C, 62,1; H, 6,9; N, 17,2 %

(xi) 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-4-metil-2-furanil]me-
til]tio]etil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidino-
na (0,58 g), p.f. 138-139°, a partir de 5-[[2-aminoetil]tio]
25 metil]-3-metil-N,N-dimetilfuranmetanamina (1 g) y 2-(metil-
tio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,8 g) a
140° durante 3 horas, seguido de cromatografía en columna
(sílice/metanol) y cristalización en acetato de metilo.
C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,5.

30 (xii) 2-[[2-[[[5-[(Metilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,58 g)

1 en forma de aceite pardo, a partir de 5-[[2-aminoetil]tio]metil]-N-metil-2-furanmetanamina (0,7 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,75 g) a 140° durante 3 horas y a 180° durante 30 minutos, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,4.

Análisis para $C_{19}H_{23}N_5O_2S \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 57,7; H, 6,2; N, 17,6

Calculado : C, 57,9; H, 6,1; N, 17,8 %

10 EJEMPLO 2

(i) 2-[[3-[3-[(Dimetilamino)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

15 Se calientan a 140° durante 16 horas 0,98 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina y 1 g de 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona. El residuo, después de cromatografiar en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) da el compuesto del título en forma de goma amarilla (0,96 g). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,34.

20 Análisis para $C_{22}H_{27}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 65,9; H, 6,8; N, 17,2

Calculado : C, 65,7; H, 7,0; N, 17,4 %.

De forma similar se preparan:

25 (ii) 2-[[3-[3-(1-Pirrolidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1,3 g) en forma de goma amarilla pálida a partir de 3-[3-[(1-pirrolodinil)metil]fenoxi]propanamina (1,4 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (1 g) a 150°C durante 2,5 horas seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1)

1 Rf 0,36.

Análisis para $C_{24}H_{29}N_5O_2$:

Encontrado: C, 68,5; H, 7,1; N, 16,7

Calculado : C, 68,7; H, 7,0; N, 16,7 %

5 (iii) 5-Fenilmetil-2-[[3-[3-[(1-pirrolidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-4(3H)-pirimidinona(1,66 g) en forma de aceite amarillo a partir de 3-[3-[(1-pirrolidinil)metil]fenoxi]propanamina (1,7 g) y 2-(metiltio)-5-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona (1,16 g) a 150° durante 2 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,33.

Análisis para $C_{25}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 70,2; H, 7,4; N, 12,9

Calculado : C, 70,2; H, 7,3; N, 13,1 %

15 (iv) 2-[[3-[3-[(1-Piperidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,94 g) en forma de aceite amarillo a partir de 3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propanamina (1,3 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,6 g) a 135° durante 4 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1). C.C. F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf 0,54.

Análisis para $C_{25}H_{31}N_5O_2$:

Encontrado: C, 69,6; H, 7,3; N, 16,2

25 Calculado : C, 69,3; H, 7,2; N, 16,2 %

30 (v) 2-[[3-[3-[(Dimetilamino)metil]fenoxi]propil]amino]-6-metil-4(3H)-pirimidinona (2,01 g), p.f. 113,5-114,5°, a partir de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (2,25 g) y 6-metil-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona (1,5 g) a 130° durante 5 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/me-

1 tanol) y cristalización en acetato de etilo. C.C.F. (sílice/
metanol) Rf 0,21.

(vi) 2-[[2-[[[3-[(1-Piperidinil)metil]fenil]metil]tio]etil]
amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,9 g),
5 p.f. 142,5-144° , a partir de 2-[[[3-[(1-piperidinil)metil]
fenil]metil]tio]etanamina (0,81 g) y 2-(metiltio)-5-[(3-pi-
ridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,65 g) a 100° durante
6 horas y a 140° durante 2 horas, seguido de cromatografía
en columna (sílice/metanol) y trituración del producto con
10 éter. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,26.

(vii) 2-[[3-[4-[2-(Dimetilamino)etil]fenoxi]propil]amino]-5-
[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,4 g) en forma de
aceite pardo pálido, a partir de 4-(3-aminopropoxi)-N,N-di-
metilbencenoetanamina (0,6 g) y 2-(metiltio)-(5-[(3-piridi-
15 nil)metil]-4(3H)-pirimidinona (0,6 g) a 160-180°C durante
16 horas, seguido de cromatografía en columna (sílice/metanol-
amoniaco 0,88, 79:1). C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88)
Rf 0,2.

RMN τ (CDCl₃): 0,6 (1H, anch.a, NH), 1,55 (d, CH),
20 1,68 (dd, CH) (2H), 0,54 (m, CH), 2,57 (s, CH) (2H), 2,80-
3,10 (4H, m, 3CH y NH), 3,27 (2H, 1/2 AA'BB', 2CH), 5,10 (2H,
t, CH₂), 6,50 (4H, s y m, 2CH₂), 7,20-7,70 (4H, AA'BB', 2CH₂),
7,77 (6H, s, 2CH₃), 8,05 (2H, m, CH₂).

EJEMPLO 3

25 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-
amino]-5-[[2-[[3-(metoximetil)fenoxi]etil]-4(3H)pirimidinona

A. Ácido 4-(3-formilfenoxi)butírico, éster etílico

Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente
una mezcla de 19,5 g del éster etílico del ácido 4-bromobutí-
30 rico, 12,2 g de m-hidroxibenzaldehído y 27,6 g de carbonato

1 potásico anhidro. Se filtra la suspensión, el filtrado se evapora a vacío, se agregan 100 ml de agua y la suspensión se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con 100 ml de ácido sódico 2N y después con 50 ml de salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del éter se obtiene un
5 aceite que se destila a 175-185°/0,1 mm para dar 19,1 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/éter de petróleo p.e. 60-80° - acetato de etilo, 3:1) Rf 0,33.

10 RMN τ (CDCl₃): 2,40-3,00 (4H, m, 4CH), 0,80 (1H, s, CHO), 5,80 (q, CH₂), 5,90 (t, CH₂) (4H), 7,30-8,00 (4H, m, 2CH₂), 8,72 (3H, t, CH₃).

B. Acido 4-[4-(Metoximetil)fenoxi]butírico, éster metílico

15 Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente una solución de 4,72 g del éster etílico del ácido 4-(3-formilfenoxi)butírico en 25 ml de metanol que contiene 0,35 g de cloruro de hidrógeno y después se enfría a 0°. Se añaden 1,26 g de cianoborohidruro sódico y al cabo de 30 minutos se agregan 200 ml de agua de hielo y la mezcla se extrae dos veces con 150 ml de éter. Por evaporación de los extractos
20 etéreos secados sobre sulfato magnésico se obtiene un aceite amarillo pálido que se destila a 165°/0,8 mm para dar 3,8 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/éter de petróleo, p.e. 60-80° - acetato de etilo, 3:1) Rf 0,47

25 RMN τ (CDCl₃): 2,70 (1H, m, CH), 2,90-3,30 (3H, m, 3CH), 5,53 (2H, s, CH₂), 5,94 (2H, t, CH₂), 6,28 (3H, s, CH₃), 6,59 (3H, s, CH₃), 7,20-8,10 (4H, m, 2CH₂).

C. 2-Mercapto-5-[2-[3-(metoximetil)fenoxi]etil]-4(3H)-pirimidinona

30 Una solución de 6 g del éster metílico del ácido 4-[3-(metoximetil)fenoxi]butírico y 2,05 g de formiato de

1 etilo en 50 ml de éter seco se agrega lentamente a una suspen-
sión agitada de 0,58 g, de sodio en 50 ml de éter seco que
contiene 0,1 ml de etanol. Al cabo de 4 días se evapora el
disolvente y una solución del residuo y 2,1 g de tiourea en
5 50 ml de etanol se calienta a reflujo durante 12 horas. Se
evapora el disolvente, el residuo se disuelve en 20 ml de
agua y se acidula con ácido acético. La suspensión se extrae
dos veces con 50 ml de acetato de etilo y los extractos com-
binados se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación del
10 disolvente se obtiene un aceite que se cromatografía (sílice/
acetato de etilo-éter de petróleo, p.e. 60-80°, 1:1) para
dar 1 g del compuesto del título, p.f. 117-119°. C.C.F. (sí-
lice/acetato de etilo-éter de petróleo, p.e. 60-80°, 1:1)
Rf 0,59.

15 D. 5-[2-[3-(Metoximetil) fenoxi]etil]-2-(metiltio)-4(3H)-pi-
rimidinona

Se agregan 0,363 g de sulfato de dimetilo a una so-
lución agitada de 0,85 g de 2-mercapto-5-[2-[3-(metoximetil)
fenoxi]etil]-4(3H)-pirimidinona en 20 ml de agua y 0,163 g
20 de hidróxido potásico. Al cabo de 1 hora, se filtra la sus-
pensión para dar 0,76 g del compuesto del título, p.f. 129-
131°. C.C.F. (sílice/éter de petróleo, p.e. 60-80° -acetato
de etilo, 1:1) Rf 0,63.

25 E. 2-[2-[[5-(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]
amino]-5-[2-[3-(metoximetil) fenoxi]etil]-4(3H)-pirimidinona

Se calienta a 140° durante 2 horas una mezcla de
0,7 g de 5-[2-[3-(metoximetil) fenoxi]etil]-2-(metiltio)-4(3H)-
pirimidinona y 0,54 g de 5-[[2-(2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dime-
til-2-furanmetanamina. El residuo se cromatografía (sílice/me-
30 tanol) para dar 0,55 g del compuesto del título en forma de

1 aceite amarillo pálido. C.C.F. (sílice/metanol) Rf. 0,31.

Análisis para $C_{24}H_{32}N_4O_4 \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 59,6; H, 6,9; N, 11,13

Calculado : C, 59,9; H, 6,9; N, 11,6 %

5

EJEMPLO 4

2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-(3-piridiniloxi)-4(3H)pirimidinona

A. Acido 2-(3-piridiniloxi)acético, éster etílico

10 Se agregan poco a poco 7,15 g de hidruro sódico a una solución agitada de 19 g de 3-hidroxipiridina en 100 ml de dimetilsulfóxido seco al cabo de 1 hora. Se añaden a lo largo de una hora 33,4 g de bromoacetato de etilo y después se agregan lentamente 250 ml de agua. La solución se extrae tres veces con 150 ml de cloroformo y los extractos combina-
15 dos se lavan con 75 ml de carbonato sódico 2N y se secar sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene un líquido que se destila a 120-130°/0,1 mm para dar 8,7 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/éter dietílico) Rf 0,35.

20 RMN τ ($CDCl_3$): 1,60-1,80 (2H, m, 2CH), 2,70-2,80 (2H, m, 2CH), 5,30 (2H, s, CH_2), 5,68 (2H, q, CH_2), 8,72 (3H, t, CH_3).

B. 1,2-Dihidro-5-(3-piridiniloxi)-2-tioxo-4(3H)pirimidinona

25 A una suspensión agitada de 1,18 g de sodio finamente pulverizado en 50 ml de éter seco se agregan 4,2 g de formiato de etilo y 8,5 g de éster etílico del ácido 2-(3-piridiniloxi)acético en 50 ml de éter seco, a lo largo de 2 horas. Al cabo de 12 horas se evapora el éter, el residuo se disuelve en 100 ml de etanol, se agregan 4,31 g de tiourea y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas. Después de evaporar
30 el disolvente, el residuo se disuelve en 50 ml de agua y la

1 solución se ajusta a pH 5,5 con ácido acético. El sólido precipitado se cristaliza, en isopropanol para dar 4,4 g del compuesto del título, p.f. 227-230°. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,38.

5 C. 2-(Metiltio)-5-(3-piridiniloxi)-4(3H)-pirimidinona

Se agregan 1,48 g de yoduro de metilo a una solución agitada de 2,21 g de 1,2-dihidro-5-(3-piridiniloxi)-2-tioxo-4(3H)-pirimidinona y 0,56 g de hidróxido potásico en 10 ml de etanol y 5 ml de agua a 60°. Después de calentar a 98-100° durante 30 minutos, el sólido que se separa al enfriar cristaliza en propan-2-ol para dar 1,5 g del compuesto del título p.f. 205-208°. C.C.F. sílice/acetato de etilo) Rf 0,27.

10 D. 2-[[2-[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-(3-piridiniloxi)-4(3H)-pirimidinona

15 Se calienta a 140° durante 6 horas una mezcla de 1,18 g de 2-(metiltio)-5-(3-piridiniloxi)-4(3H)-pirimidinona y 2,14 g de 5-[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina y el residuo se cromatografía (sílice/acetato de etilo-metanol, 1:1) para dar 1,0 g del compuesto del título en forma de goma amarilla. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,33.

Análisis para $C_{19}H_{23}N_5O_3S \cdot H_2O$:

Encontrado: C, 54,8; H, 5,8; N, 16,5

Calculado : C, 54,4; H, 6,0; N, 16,7 %

EJEMPLO 5

25 2-[[2-[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-4(3H)-pirimidinona

A. 5-[[4-(Dimetilamino)fenil]metil]-1,2-dihidro-2-tioxo-4(3H)-pirimidinona

30 A una suspensión agitada de 1,86 g de sodio finamente dividido en 50 ml de éter seco se agrega una mezcla de 17 g

1 de éster etilo, ácido 3- [(4-dimetilamino)fenil] propanoico
y 6,26 g de formiato de etilo en 50 ml de éter seco, a lo
largo de 2 horas. Al cabo de 12 horas, se evapora el disol-
5 vente para dar un sólido que se calienta a reflujo con 6,43 g
de tiourea en 100 ml de etanol durante 6 horas. Por evapo-
ración del disolvente se obtiene un sólido que se disuelve
en 50 ml de agua y se acidula con ácido acético. El precipi-
tado se extrae dos veces con 250 ml de acetato de etilo y
los extractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan.
10 El residuo se cromatografía (sílice/acetato de etilo-éter
de petróleo p.e. 60-80º, 1:1) y el producto cristaliza en
acetato de etilo-ciclohexano para dar 4,6 g del compuesto
del título, p.f. 208-211º. C.C.F. (sílice/acetato de etilo-
éter de petróleo, p.e. 60-80º, 1:1 Rf 0,29.

15 B. 5-[[4-(Dimetilamino)fenil]metil]-2-(metiltio)-4(3H)-piri-
midinona

Una solución de 0,29 ml de yoduro de metilo en 10 ml
de metanol se agrega lentamente a una solución de 1,1 g de
5-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-1,2-dihidro-2-tioxo-4(3H)-
20 pirimidinona y 3 ml de ácido clorhídrico 2N en 5 ml de agua
a 60º. La solución se calienta a 98-100º durante 2 horas, se
enfriá a 5º y se agregan lentamente 4 ml de carbonato sódico
2N. El sólido se separa por filtración y se cristaliza en
metanol para dar 0,7 g del compuesto del título, p. f. 215-
25 218º. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,43.

C. 2-[[2-[[[5-(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil-
amino]-5-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-4(3H)-pririmidinona

Se calienta a 140º durante 2 horas una mezcla de 0,68 g
de 5-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-2-(metiltio)-4(3H)-pirimi-
30 dinona y 1,07 g de 5-[[[(2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-

1 furan-metanamina y el residuo se cromatografía (sílice/metanol-acetato de etilo, 1:1) para dar un aceite. Este se solidifica bajo éter de petróleo (p.e. 60-80°) dando 0,95 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,31.

5 Análisis para $C_{23}H_{31}N_5O_2S \cdot 1/2H_2O$:
Calculado: C, 61,6; H, 7,2; N, 15,7
Calculado : C, 61,3; H, 7,2; N, 15,5 %

EJEMPLO 6

10 2-[4-[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metoxi]butil]amino-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

A. 5-[(4-Aminobutoxi)metil]-N,N-dimetil-2-furan-metanamina

15 Se calienta a 98-100° durante hora y media una solución de 86 g de ácido metanosulfónico, 15,52 g de 5-[(dimetilamino)metil]-2-furan-metanol y 17,82 g de 4-aminobutanol en 100 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de una hora a la temperatura ambiente, se agrega un exceso de carbonato sódico anhidro y la suspensión se filtra al cabo de 18 horas. El filtrado se evapora, se agregan 230 ml de agua y la suspensión se extrae tres veces con 80 ml de éter. Los extractos etéreos se lavan dos veces con 50 ml de agua, la fracción acuosa se acidula con 25 g de ácido oxálico y se evapora a volumen reducido. Se añade un exceso de carbonato sódico anhidro y 200 ml de acetato de etilo, se calienta la suspensión a ebullición durante 30 minutos y al cabo de 2 horas se filtra la suspensión. Por evaporación del filtrado se obtiene un aceite que se destila (100-110°/0,08 mm) para dar 6,64 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 19:1) Rf 0,3.

25
30 Análisis para $C_{12}H_{22}N_2O_2$:
Encontrado: C, 63,6; H, 10,1; N, 12,1

1 Calculado: C, 63,7; H, 9,8; N, 12,4 %

B. 2-[[4-[[5-(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metoxi]butil]amino]-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

5 Se calienta a 140° durante 7 horas una mezcla de 1 g de 5-[(4-aminobutoxi)metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina y 1 g de 2-(metiltio)-5-[(3-piridinil)metil]-4(3H)-pirimidinona. Por cromatografía en columna (sílice/metanol) del residuo se obtienen 0,95 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,25.

10 Análisis para C₂₂H₂₉N₅O₃·1/2H₂O:

 Calculado: C, 62,6; H, 7,4; N, 16,3

 Calculado: C, 62,8; H, 7,2; N, 16,7 %

EJEMPLO 7

15 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(3-quinolinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

A. Acido 3-(3-quinolinil)propanoico, éster etílico

20 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 4,4 g de ácido 3-(3-quinolinil)propanoico y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado en 50 ml de etanol absoluto y después se evapora a sequedad. Se añaden 50 ml de bicarbonato sódico acuoso al 8 %, la mezcla se extrae dos veces con 100 ml de éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter y destilación del aceite residual a 150°/0,06 mm, se obtienen 4,3 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,59.

25 RMN τ (CDCl₃): 1,18 (1H, d, CH), 1,80-2,60 (5H, m, 5CH), 5,85 (2H, q, CH₂), 6,85 (2H, AA'BB', CH₂), 7,17 (2H, AA'BB', CH₂), 8,78 (3H, t, CH₃).

1 B. 1,2-Dihidro-5-[(3-quinolinil)metil]-2-tioxo-4(3H)-pirimi-
dinona

5 A una suspensión agitada de 0,44 g de sodio finamente pulverizado en 50 ml de éter seco se agrega una mezcla de
7 4,2 g de éster etílico del ácido 3-(3-quinolinil)propanoico y 1,42 g de formiato de etilo en 50 ml de éter seco, a lo largo de 1 hora. Después de calentar a reflujo durante una hora, se evapora el éter y una solución del residuo y 1,46 g de tiourea en 50 ml de etanol se calienta a reflujo durante
10 18 horas. Después de evaporar el etanol, el residuo se disuelve en 50 ml de agua y la solución se acidula con ácido acético. El sólido precipitado se cristaliza en etanol para dar 1,35 g del compuesto del título, p.f. 290-292°. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,44.

15 C. 2-(metiltio)-5-[(3-quinolinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

Se agregan 0,56 g de yoduro de metilo a una solución agitada de 1,2 g de 1,2-dihidro-5-[(3-quinolinil)metil]-2-tioxo-4(3H)-pirimidinona y 0,23 g de hidróxido potásico en
20 20 ml de etanol acuoso (al 50 %) a 60°. Al cabo de 30 minutos, se enfría la solución y el sólido que se separa se cristaliza en etanol acuoso para dar 1,1 g del compuesto del título, p.f. 220-221°. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,48.

D. 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]-etil]amino]-5-[(3-quinolinil)metil]-4(3H)-pirimidinona

25 Se calienta a 140° durante 4 horas una mezcla de 1 g de 2-(metiltio)-5-[(3-quinolinil)metil]-4(3H)-pirimidinona y 1,51 g de 5-[[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina. El residuo se cromatografía (sílice/acetato de etilo-metanol, 1:1) para dar 0,85 g del compuesto del título en forma semisólida. C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88,

30

1 79:1) Rf 0,58.

Análisis para $C_{24}H_{27}N_5O_2S \cdot 1/4H_2O$:

Encontrado: C, 63,6; H, 6,1; N, 14,9

Calculado : C, 63,5; H, 6,1; N, 15,4 %

5

EJEMPLO 8

2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-fenil-4(3H)-pirimidinona

A. 2-(Metiltio)-5-fenil-4(3H)-pirimidinona

10

A una suspensión agitada de 2 g de sodio finamente dividido en 50 ml de éter seco, se agrega una mezcla de 14,2 g de acetato de etilfenilo y 7,6 g de formiato de etilo a lo largo de 3 horas. Al cabo de 12 horas, por evaporación del éter se obtiene un residuo oleoso que se disuelve en 100 ml de agua que contiene 12,02 g de sulfato de S-metilisotiouronio. Se agrega una solución de 3,46 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua y, al cabo de 6 horas a 0° el pH de la solución se ajusta a 6 con ácido acético. El sólido que se separa se cristaliza en etanol para dar 1,8 g del compuesto del título, p.f. 252-254°. C.C.F. (sílice/éter dietílico) Rf 0,66.

15

20

B. 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-fenil-4(3H)-pirimidinona

25

Se calienta a 140° durante 4 horas una mezcla de 1,09 g de 2-(metiltio)-5-fenil-4(3H)-pirimidinona y 2,14 g de 5-[[(2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina. El residuo enfriado se cromatografía (sílice/acetato de etilo-metanol, 1:1) para dar un producto que se cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°), obteniéndose 1,52 g del compuesto del título, p.f. 116-118°. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,33.

30

EJEMPLO 9

2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4(3H)-pirimidinona

A. 5-[(1H-Indol-3-il)metil]-2-mercapto-4(3H)-pirimidinona

A una suspensión agitada de 1 g de sodio finamente dividido en 30 ml de éter seco se agrega una solución de 9,5 g de éster etílico del ácido 3-indolpropanoico y 4 ml de formiato de etilo en 60 ml de éter seco. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 días, se evapora el éter y una solución del residuo y 3,35 g de tiourea en 40 ml de etanol se calienta a reflujo durante 6 horas. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo que se disuelve en 100 ml de agua y se acidula con ácido acético. El sólido que se separa se cristaliza en etanol para dar 1,17 g del compuesto del título, p.f. 219-219,5°. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,5.

B. 5-[(1H-Indol-3-il)metil]-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona

Se agita y se calienta a 60° durante hora y media una solución de 0,2 g de hidróxido sódico, 1 g de 5-[(1H-indol-3-il)metil]-2-mercapto-4(3H)-pirimidinona y 0,68 g de yoduro de metilo en 1 ml de agua y 40 ml de etanol. Evaporando la mitad del disolvente se obtiene un sólido que se filtra, se lava con agua y se seca para dar 0,3 g del compuesto del título. C.C.F. (sílice/metanol) Rf 0,77.

RMN t (CDCl₃-d₆-DMSO): 0,4 (1H, ancha, NH), 2,30-3,00 (7H, m, 6CH y NH), 6,12 (2H, s ancho, CH₂), 7,60 (3H, s, CH₃).

C. 2-[[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]amino]-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4(3H)-pirimidinona

Se calienta a 120° durante 8 horas una mezcla de 0,3 g de 5-[(1H-indol-3-il)metil]-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona

1 y 0,5 g de 5-[[2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furanme-
tanamina. Por cromatografía en columna (sílice/metanol) del
residuo se obtienen 0,22 g del compuesto del título en for-
5 ma de goma ambarina. C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88,
79:1) Rf 0,63.

Análisis para $C_{23}H_{27}N_5O_2S \cdot 1/2H_2O$:

Encontrado: C, 61,8; H, 6,4; N, 15,3

Calculado : C, 61,9; H, 6,3; N, 15,7 %

EJEMPLO 10

10 5-(3-Fenilpropil)-2-[[3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]pro-
pil]amino]-4(3H)-pirimidinona

A. 1,2-Dihidro-5-(3-fenilpropil)-2-tioxo-4(3H)-pirimidinona

15 A una suspensión agitada de 2,3 g de sodio finamente
dividido en 50 ml de éter seco se agrega una mezcla de 20,6 g
de éster etílico del ácido 5-fenilvalérico y 8,14 g de for-
miato de etilo en 100 ml de éter seco, a lo largo de 2 horas.
Al cabo de 12 horas se evapora el disolvente y se calienta
a reflujo durante 6 horas una mezcla del residuo y 8,36 g
de tiourea en 100 ml de etanol. Por evaporación del etanol
20 se obtiene un sólido que se disuelve en 100 ml de agua y
se acidula con ácido acético. El sólido que se separa se cris-
taliza en agua para dar 4,5 g del compuesto del título, p.f.
180-182°. C.C.F. (sílice/éter de petróleo p.e. 60-80° - ace-
tato de etilo, 5:2) Rf 0,15.

25 B. 2-(Metiltio)-5-(3-fenilpropil)-4(3H)-pirimidinona

30 Se agregan 1,89 g de sulfato de dimetilo a una solución
agitada de 3,69 g de 1,2-dihidro-5-(3-fenilpropil)-2-tioxo-
4(3H)-pirimidinona y 0,84 g de hidróxido potásico en 50 ml
de agua a 0°. El sólido que se separa se cristaliza en etanol
acuoso para dar 1,2 g del compuesto del título, p.f. 136-

1 138°. C.C.F. (sílice/éter de petróleo p.e. 60-80° - acetato de etilo, 5:2) Rf 0,15.

C. 5-(3-Fenilpropil)-2-[[3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-4(3H)-pirimidinona

5 Se calienta a 140° durante 4 horas una mezcla de 0,52 g de 2-(metiltio)-5-(3-fenilpropil)-4(3H)-pirimidinona y 1,056 g de 3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propanamina. El residuo se cromatografía (sílice/metanol-acetato de etilo 1:1) y el producto oleoso se tritura con éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 0,18 g del compuesto del título, p.f. 104-108°.

10 C.C.F. (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 79:1) Rf. 0,68.

EJEMPLO 11

5-Butil-2-[[3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propil]amino]4(3H)-pirimidinona

15 A. 5-Butil-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona

20 Se añaden 2,74 g de yoduro de metilo a una solución agitada de 3,5 g de 5-butil-2,3-dihidro-2-tioxo-4(1H)-pirimidinona y 0,78 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua y 20 ml de etanol a la temperatura ambiente y se calienta a 70° durante 45 minutos. El sólido que se separa al dejar en reposo se filtra y se lava con etanol y agua para dar 0,95 g del compuesto del título, p.f. 138-140,5°. C.C.F. (sílice/acetato de etilo) Rf 0,73.

25 B. 5-Butil-2-[[3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propil]amino]-4(3H)-pirimidinona

30 Una mezcla de 0,85 g de 5-butil-2-(metiltio)-4(3H)-pirimidinona y 1,1 g de 3-[3-[(1-piperidinil)metil]fenoxi]propanamina se calienta a 98-100° durante 6 horas y a 140° durante 2 horas. El residuo se cromatografía (sílice/metanol) para dar un aceite que solidifica obteniéndose 1,41 g del com-

1 puesto del título, p.f. 105-105,5°. C.C.F. (sílice/metanol)
Rf 0,31.

EJEMPLO 12

Composiciones farmacéuticas

5 (a) Tabletas

	<u>mg/tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
Ingrediente activo	50,0	100,0
Celulosa microcristalina B.P.C.	149,00	298,00
Estearato magnésico B.P.	1,00	2,00
	<hr/>	<hr/>
10 Peso del comprimido	200,00	400,00

15 El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 250 µm, se mezcla con los excipientes y se comprime utilizando troqueles de 8,5 mm y 10,0 mm de diámetro para las concentraciones de 50 y 100 mg, respectivamente. Pueden prepararse comprimidos de otras concentraciones aumentando el peso de compresión y utilizando troqueles adecuados.

20 Los comprimidos pueden ser recubiertos con una película de materiales formadores de película adecuados, v.g. metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, siguiendo las técnicas habituales. Alternativamente, los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar.

(b) Cápsulas

	<u>mg/cápsula</u>
25 Ingrediente activo	50,00
*STA-RX 1500	49,50
Estearato magnésico B.P.	0,50

* Una forma de almidón directamente compresible suministrado por Colorcon Ltd. Orpington, Kent, Inglaterra.

30 El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 250 µm y se mezcla con los otros materiales. La mezcla se in-

1 introduce en cápsulas de gelatina dura del n° 3, utilizando una máquina llenadora, adecuada. Pueden prepararse otras dosis aumentando el peso del relleno y, si es necesario, cambiando el tamaño de la cápsula para adaptarla a dicho aumento.

5 (c) Tabletas de liberación prolongada

	<u>mg/tableta</u>
Ingrediente activo	200,00
** Cutina HR	50,00
Lactosa B.P.	247,5
10 Estearato magnésico B.P.	2,50

** Cutina HR es una calidad de aceite de castor hidrogenado microfino suministrado por Sipon Products Ltd. Londres.

15 El ingrediente activo se tamiza por un tamiz de 250 μ m y se mezcla con la cutina HR y la lactosa. Los polvos mezclados se humedecen con esencia metilada industrial 740.P, se forman gránulos, se secan, se tamizan y se mezclan con el estearato magnésico. Los gránulos lubricados se comprimen empleando troqueles de 10,5 mm para producir tabletas con una dureza no inferior a 10 Kp (aparato de medida de la dureza Schleuniger).

20 (d) Jarabe

	<u>mg/5 ml de dosis</u>
Ingrediente activo	50,0 mg
25 Sacarosa B.P.	2750,0 mg
Glicerina B.P.	500,0 mg
Tampón	} cantidad suficiente
Aroma	
Color	
30 Preservativo	
Agua destilada hasta	5,0 ml

1 El ingrediente activo, el tampón, el aroma, el color y
el preservativo se disuelven en parte del agua y se agrega
la glicerina. El resto del agua se calienta a 80°C, se disuel-
ve en ella la sacarosa y se enfría. Se combinan las dos solu-
5 ciones, se ajusta el volumen y se mezcla. El jarabe producido
se clarifica por filtración.

(e) Inyección para administración intravenosa

% en peso/volumen

10	Ingrediente activo	0,50
	Agua para inyección, B.P. hasta	100,00

Puede agregarse cloruro sódico para ajustar la tonici-
dad de la solución y el pH puede ajustarse al de estabilidad
máxima empleando un ácido o un álcali diluidos.

15 La solución se prepara, se clarifica y se introduce en
atmósfera de nitrógeno en ampollas de tamaño apropiado, ce-
rradas por fusión del vidrio. La inyección se esteriliza ca-
lentando en un autoclave, siguiendo uno de los ciclos acep-
tables. Alternativamente, la solución puede ser esterilizada
por filtración e introducida en ampollas estériles bajo con-
20 diciones asépticas.

EJEMPLO 13

2- \square \square 2- \square \square \square 5- \square (etilmetilamino)metil \square -2-tiemil \square
metil \square tio \square etil \square amino \square -5- \square (3-piridimil)metil \square -4(3H)-
pirimidinona.

25 Se calienta una mezcla de 5- \square \square (2-aminoetil)tio \square me-
til \square -N-etil-N-metil-2-tiofenemetanamida (0,87g) y 2-(metil-
tio)-5- \square (3-piridinil)metil \square -4(3H)-pirimidinona (0,7g) a
140° durante 6 horas. El residuo se purifica mediante colum-
na cromatográfica (silice/metanol) para dar un aceite que se
30 solidifica se tritura con éter para dar (0,95g) del com-

1 anillo de furano otro sustituyente R_5 adyacente al grupo
 $R_1R_2N-Alq-o$ bien

5 Q representa un anillo bencénico cuya incorporación
al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en
las posiciones 1 y 3 ó 1 y 4;

R_5 representa halógeno o alquilo C_{1-3} que puede estar
sustituído con un grupo hidroxil o alcoxi C_{1-3} ;

X representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$;

n es 0 ó 1;

10 m es 2, 3 ó 4;

Y es $=O$ ó $=S$;

R_3 representa hidrógeno, en cuyo caso R_4 representa
metilo o bien R_3 representa $-(CH_2)_pV(CH_2)_qAr$, fenilo o al-
quilo, en cuyo caso R_4 representa hidrógeno;

15 V representa $-CH_2-$, $-O-$ ó $-S-$;

p representa 0, 1, 2 ó 3;

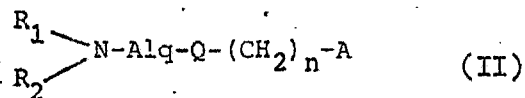
q representa 0, 1, 2 ó 3; siendo la suma de $p + q$ igual
a 3 o menos;

20 Ar representa un grupo aromático carbocíclico o hetero-
cíclico de 5 a 10 miembros en el anillo conteniendo el gru-
po heterocíclico uno o dos heteroátomos seleccionados entre
nitrógeno, oxígeno y azufre y cuando el grupo carbocíclico
aromático es fenilo, está opcionalmente sustituido por uno
o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-
25 (alquilo C_{1-3}), hidroxil, alcoxi C_{1-3} , metilendioxi, halóge-
no, trifluormetilo y di(alquil C_{1-3})amino;

a excepción de que cuando n es 0 y X es oxígeno, en-
tonces Q representa un anillo de benceno o tiofeno;

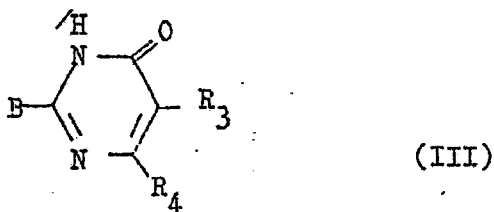
30 cuyo procedimiento consiste en:

1 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5 donde R_1 , R_2 , Alq, Q y n son los definidos en la fórmula (I) y A representa $-X(CH_2)_mNH_2$, hidroxilo o $-X(CH_2)_mL'$, donde X y m son los definidos en la fórmula (I) y L' es un grupo saliente, con la excepción de que cuando A es hidroxilo, n debe ser 1, con un compuesto apropiado de fórmula (III)

10



15 donde B es un grupo saliente L, $HX(CH_2)_mNH-$ o $-NH_2$ y R_3 , R_4 y m son los definidos en la fórmula (I) y X es -O- ó -S-;

b) si se desea, hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa anterior con pentasulfuro de fósforo para obtener un compuesto de fórmula (I) donde Y es = S; y

20 c) opcionalmente, convertir el compuesto obtenido en una sal fisiológicamente aceptable.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) producido se convierte en una sal fisiológicamente aceptable.

25 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, donde los compuestos producidos son de fórmula general (I) definida en la reivindicación 1, en la cual

30 R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, aralquilo o alquilo sustituido con alcoxi C_{1-3} ,

1 (alquil C_{1-3})amino o di(alquil C_{1-3})amino o bien R_1 y R_2
junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados for-
man un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7
miembros, que puede contener además la heterofunción -O-;
5 Alq representa CH_2 ; R_3 representa $-(CH_2)_p V(CH_2)_q Ar$ y R_4
representa hidrógeno;

Ar representa un anillo heterocíclico aromático de 5
a 10 miembros en el anillo, que contiene uno o dos heteró-
tomos seleccionados entre N, O o S o bien Ar representa fe-
nilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
10 grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi
 C_{1-3} , metilendioxi, halógeno, trifluormetilo y di(alquil
 C_{1-3})-amino;

15 Q, R_5 , X, V, n, m, p, q e Y son los definidos en la
reivindicación 1;

con la excepción de que n no es 0 cuando X es oxígeno
y Q es un anillo de furano, furano sustituido o tiofeno y
X no es $-CH_2-$ cuando Q es un anillo de furano sustituido
con R_5 .

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
B es un grupo saliente L y A representa el grupo $-X(CH_2)_m$
 NH_2 .

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PI-
RIMIDONA.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas me-
canografiadas.

5 Madrid, 26 de Julio de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30