

# PATENTSCHRIFT 142 884

**Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	142 884	(44)	16.07.80	Int. Cl. <sup>3</sup>	3(51)	C 07 D 401/14
						C 07 D 417/14
(21)	AP C 07 D / 212 121	(22)	10.04.79			

---

(71) siehe (73)

(72) Brown, Thomas H.; Ganellin, Charon R.; Durant, Graham J.;  
Ife, Robert J., GB

(73) Smith Kline & French Laboratories Ltd., Hertfortshire, GB

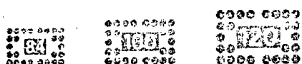
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrimidonderivaten

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrimidonderivaten der allgemeinen Formel I, in der die Reste Het, Y, Z, A und Het<sup>1</sup> die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen sind Arzneistoffe. Sie wirken insbesondere als Histamin H<sub>2</sub>-Antagonisten, beispielsweise als Hemmstoffe der Magensäuresekretion, als entzündungshemmende Mittel und als Mittel zur Hemmung der Wirkung von Histamin auf den Blutdruck, ebenso wie als Histamin H<sub>1</sub>-Antagonisten, beispielsweise als Hemmstoffe der durch Histamin hervorgerufenen Ileumkontraktur.  
- Formel I -



212121 -1-

Titel der Erfindung

" Verfahren zur Herstellung von Pyrimidonderivaten "

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt im Bereich der Arzneimittel, insbesondere auf dem Gebiet der Histamin  $H_2$ -Antagonisten, die beispielsweise als Hemmstoffe der Magensäuresekretion, als entzündungshemmende Mittel und als Mittel zur Hemmung der Wirkung von Histamin auf den Blutdruck Verwendung finden, und auf dem Gebiet der Histamin  $H_1$ -Antagonisten, die als Hemmstoffe der durch Histamin hervorgerufenen Ileumkontraktur Verwendung finden.

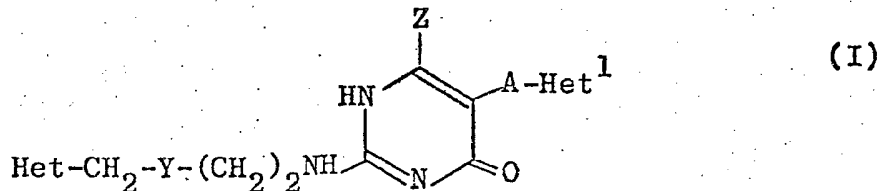
Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, einen neuen Weg zur Herstellung von Pyrimidonderivaten mit Histamin  $H_2$ - und  $H_1$ -antagonistischer Wirkung bereitzustellen.

1 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrimidonderivaten der allgemeinen Formel I

5



10

in der

Het eine gegebenenfalls durch einen niederen Alkylrest, ein Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Hydroxymethylgruppe substituierte 2- oder 4-Imidazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, einen niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom oder eine Amino- oder Hydroxylgruppe substituierte 2-Pyridylgruppe, eine 2-Thiazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte 3-Isothiazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte 3-(1,2,5)-Thiadiazolylgruppe oder eine 2-(5-Amino-1,3,4-thiadiazolyl)-gruppe,

20

Y ein Schwefelatom oder eine Methylengruppe,

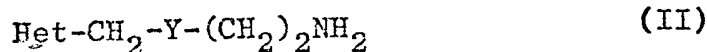
Z ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,

25

A einen C<sub>1-5</sub>-Alkylrest und

Het<sup>1</sup> eine durch eine Hydroxyl- oder N-Oxogruppe und gegebenenfalls durch einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Amin der allgemeinen Formel II

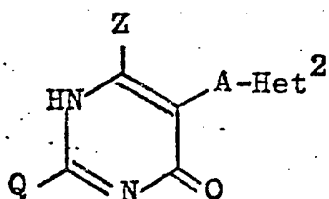
30



35

mit einem Pyrimidon der allgemeinen Formel III

L



(III)

in der  
Q eine Nitroamino- oder Benzylthiogruppe, einen niederen Alkylthio-  
rest, ein Chlor- oder Bromatom oder eine andere Gruppe, die durch eine primäre Aminogruppe ersetzt werden  
kann und  
Het<sup>2</sup> eine durch eine Hydroxylgruppe, die gegebenenfalls eine Schutzgruppe trägt, oder eine N-Oxogruppe und gegebenenfalls durch einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet und Z und A die vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls die Schutzgruppen an dem Hydroxylrest entfernt.  
Unter den Bezeichnungen "niedere Alkylreste" und "niedere Alkoxyreste" sind geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Beispiele für bevorzugte niedere Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, 1-Propyl- und 2-Propylgruppe. Beispiele für bevorzugte niedere Alkoxyreste sind die Methoxy-, Äthoxy-, 1-Propoxy- und 2-Propoxygruppe.  
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Het eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Chlor- oder Bromatom substituierte 2- oder 4-Imidazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, vorzugsweise eine Methylgruppe, die gleich oder verschieden sein können, eine Methoxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom substituierte 2-Pyridylgruppe bedeutet und Z vorzugsweise eine Methylgruppe darstellt.  
Besonders bevorzugte Reste Het sind die 5-Methyl-4-imidazolyl-, 5-Brom-4-imidazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Methyl-2-pyridyl-, 3-Methoxy-2-pyridyl-, 3-Äthoxy-2-pyridyl-, 3,4-Dimethoxy-2-

1 pyridyl-, 3-Fluor-2-pyridyl-, 3-Chlor-2-pyridyl-, 3-Brom-2-pyridyl-, 3-Jod-2-pyridyl-, 3-Brom-4-methyl-2-pyridyl- oder 2-Thiazolylgruppe.

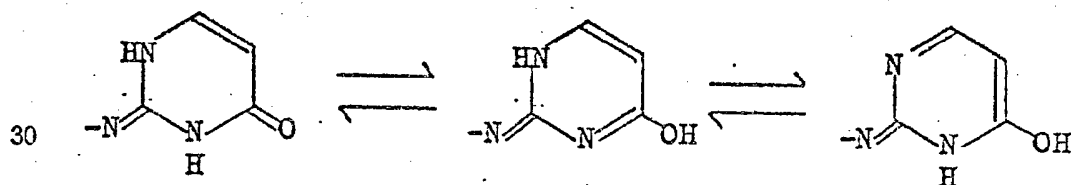
5 Vorzugsweise bedeutet Z ein Wasserstoffatom.

Vorzugsweise bedeutet A einen geradkettigen  $\alpha,\omega$ -Alkylenrest. Besonders bevorzugt ist die Methylengruppe.

10 Besonders bevorzugte Reste Het<sup>1</sup> sind die 4-Hydroxy-2-pyridyl-, 6-Hydroxy-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-pyridyl-, 4-Hydroxy-5-methyl-2-pyridyl-, 6-Hydroxy-5-methyl-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-methyl-4-pyridyl-, 6-Hydroxy-5-methoxy-3-pyridyl-, N-Oxo-3-pyridyl-, N-Oxo-6-methyl-3-pyridyl- und N-Oxo-4-pyridylgruppe.

15 Bevorzugte Reste Het<sup>2</sup> sind die gegebenenfalls durch einen niederen Alkylrest substituierte Hydroxypyridylgruppe, insbesondere die 4-Hydroxy-2-pyridyl-, 6-Hydroxy-3-pyridyl- und 2-Hydroxy-4-pyridylgruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind vorstehend als 4-Pyrimidone beschrieben; sie liegen im Gleichgewicht mit dem entsprechenden 6-Pyrimidon-Tautomeren vor. Ferner kann der Pyridinring in folgenden tautomeren Formen vorliegen:



Die 2-, 4- und 6-Hydroxypyridylgruppen können als 1H-Pyridon-Tautomere vorliegen, ebenso können die Verbindungen mit bestimmten Het-Resten verschiedene Tautomere bilden.

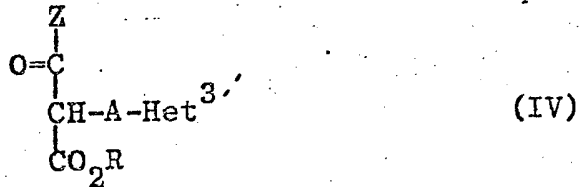
1 Die Umsetzung kann bei erhöhten Temperaturen in Abwesenheit  
eines Lösungsmittels beispielsweise bei 80 bis 170°C, vor-  
zugsweise bei 120 bis 140°C oder in Gegenwart eines Lösungs-  
mittels bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise bei der  
5 Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wer-  
den. Die Wahl des Lösungsmittels wird durch die Löslichkeits-  
eigenschaften der Reaktionsteilnehmer sowie die spezielle  
Bedeutung des Restes Q beeinflusst. Besonders bevorzugte Lö-  
sungsmittel sind Pyridin, Picolin, Picolingenische, niedere  
10 Alkanole, vorzugsweise Äthanol oder 1-Propanol, wäßrige Ge-  
mische von niederen Alkanolen, 1,2-Äthandiol, Ketone, z. B.  
Aceton oder 2-Butanon und polare aprotische Lösungsmittel,  
beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethyl-  
sulfoxid, Hexamethylphosphoramid, Sulpholan, Acetonitril und  
15 Nitromethan. Besonders bevorzugt bedeutet der Rest Q eine  
Nitroaminogruppe und die Umsetzung erfolgt in den unter  
Rückfluß siedenden Lösungsmitteln Äthanol, 1-Propanol oder  
Pyridin, oder der Rest Q bedeutet eine Methylthiogruppe und  
die Umsetzung erfolgt in dem unter Rückfluß siedenden Lö-  
20 sungsmittel Pyridin.

Vorzugsweise werden äquimolare Mengen der Reaktionsteilneh-  
mer verwendet, wenngleich auch ein Überschuß, beispiels-  
weise ein geringfügiger Überschuß von 1,1 bis 1,5 Moläqui-  
25 valenten oder ein größerer Überschuß von 1,5 bis 4 Moläqui-  
valenten, von beiden Reaktionsteilnehmern verwendet werden  
kann. Wird ein Reaktionsteilnehmer im Überschuß eingesetzt,  
so liegt vorzugsweise ein Überschuß des Amins der allge-  
meinen Formel II vor. Ein Überschuß von einem der beiden  
30 Reaktionsteilnehmer kann etwa zu Beginn der Umsetzung vor-  
liegen oder der Überschuß erfolgt durch Zusatz während des  
Reaktionsverlaufs.

Beispiele von Schutzgruppen für die Hydroxylgruppen sind  
35 die Methoxymethyl-, Methylthiomethyl- und Tetrahydropyranyl-  
gruppe, der Arylmethylrest, insbesondere die Benzylgruppe,

1 der Niederalkylrest, insbesondere die Methylgruppe, und der  
 Acylrest, insbesondere die Formyl- und Acetylgruppe. Die  
 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Het<sup>1</sup> eine 2-,  
 4- oder 6-Hydroxypyridylgruppe bedeutet, kann in geeigne-  
 5 ter Weise aus einer Verbindung der allgemeinen Formel III  
 hergestellt werden, in der Het<sup>2</sup> eine mit einem 2-, 4- oder  
 6-Niederalkoxy/<sup>rest</sup>substituierte Pyridylgruppe bedeutet, wobei  
 man das Reaktionsprodukt der saueren Hydrolyse unterwirft.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der Q eine  
 Nitroaminogruppe bedeutet, lassen sich durch Behandlung  
 eines  $\beta$ -Oxoesters der allgemeinen Formel IV



in der Z ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkyl-  
 rest, R einen niederen Alkylrest und Het<sup>3</sup> eine gegebenen-  
 20 falls durch einen niederen Alkylrest oder eine durch eine  
 Hydroxygruppe substituierte Pyridylgruppe, eine geschützte  
 Hydroxylgruppe oder eine N-Oxogruppe, und gegebenenfalls  
 durch einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest sub-  
 stituiert ist, mit Nitroguanidin herstellen. Wenn Het<sup>3</sup> eine  
 25 gegebenenfalls durch einen niederen Alkyl- oder niederen  
 Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet, kann der  
 $\beta$ -Oxoester der allgemeinen Formel IV durch Behandlung mit  
 einem Oxidationsmittel zu einem N-Oxopyridylderivat umge-  
 setzt und gegebenenfalls die Hydroxylgruppen entfernt wer-  
 30 den.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der Q einen  
 niederen Alkylthioester oder eine Benzylthiogruppe bedeutet,  
 können durch Umsetzen eines  $\beta$ -Oxoesters der allgemeinen  
 35 Formel IV, in der Het<sup>3</sup> eine durch eine Hydroxylgruppe sub-  
 stituierte Pyridylgruppe, eine geschützte Hydroxygruppe oder

1 eine N-Oxogruppe bedeutet, <sup>und</sup> gegebenenfalls durch einen nie-  
deren Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituiert, <sup>ist</sup> mit Thio-  
harnstoff hergestellt werden, wobei das gebildete 2-Thio-  
uracil alkyliert bzw. benzyliert wird und gegebenenfalls die  
5 Hydroxylschutzgruppen entfernt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der Q ein  
Chlor- oder Bromatom bedeutet, können durch Umsetzen eines  
β-Oxoesters der allgemeinen Formel IV mit Guanidin und Di-  
10 azotieren des erhaltenen Produkts in Chlorwasserstoffsäure  
in Gegenwart von Kupfer(II)-chlorid oder in Bromwasserstoff-  
säure in Gegenwart von Kupfer(II)-bromid erhalten werden,  
und falls Het<sup>3</sup> eine gegebenenfalls durch einen niederen Al-  
kyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe  
15 bedeutet, durch Oxidation des Reaktionsproduktes mit einem  
Oxidationsmittel zum N-Oxopyridylderivat, bei dem gegeben-  
falls die Hydroxylschutzgruppen entfernt werden.

Vorzugsweise werden die Umsetzungen des β-Oxoesters der all-  
gemeinen Formel IV mit Nitroguanidin, Thioharnstoff und  
20 Guanidin in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Al-  
kalimetall-nieder-Alkoholats, vorzugsweise Natriummethylat  
oder Natriumäthylat, einem Alkalimetallcarbonat oder -hy-  
droxid, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid,  
25 Natriumhydrid oder einem quarternären Ammoniumhydroxid, wie  
Benzyltrimethylammoniumhydroxid, durchgeführt. Vorzugsweise  
wird die Umsetzung bei erhöhten Temperaturen, beispielswei-  
se beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches, vorgenommen. Die  
Umsetzung wird vorzugsweise in einem niederen Alkanol, wie  
30 Äthanol, in einem wäßrigen Gemisch eines niederen Alkanols,  
einem Keton, wie 2-Butanon, oder einem polaren aprotischen  
Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, durchgeführt. Bedeu-  
tet der Rest Z ein Wasserstoffatom, so kann der β-Oxoester  
der allgemeinen Formel IV in Form eines Halbacetals oder  
35 eines niederen Alkanols eingesetzt werden.

1 Als Oxidationsmittel findet vorzugsweise eine Peroxycarbon-  
säure, wie 3-Chlorperoxybenzoesäure, Peroxybenzoesäure oder  
Peressigsäure, bei der Umwandlung der Pyridylgruppe in eine  
N-Oxopyridylgruppe Verwendung. Vorzugsweise wird die Oxida-  
5 tion in Essigsäure durchgeführt.

Die Amine der allgemeinen Formel II, in der Y ein Schwefel-  
atom bedeutet, können durch Umsetzung von Cysteamin mit einer  
Verbindung der allgemeinen Formel Het-CH<sub>2</sub>L, in der L einen  
10 Rest bedeutet, der durch eine Thiolgruppe ersetzt werden  
kann, wie eine Hydroxygruppe, einen Acyloxyrest, beispiels-  
weise einen Acetoxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfon-  
oxygruppe, einen niederen Alkoxyrest, beispielsweise eine  
Methoxygruppe, ein Chlor- oder Bromatom oder einen Triaryl-  
15 phosphoniumrest, beispielsweise eine Triphenylphosphonium-  
gruppe, <sup>hergestellt</sup> ~~werden~~. Vorzugsweise bedeutet L eine Hydroxy- oder  
Methoxygruppe, und die Umsetzung erfolgt unter sauren Bedin-  
gungen, beispielsweise in Chlorwasserstoff- oder Bromwasser-  
stoffsäure.

20

Die Amine der allgemeinen Formel II, in der Y eine Methylen-  
gruppe und Het eine 2-Pyridylgruppe mit einem niederen Alk-  
oxyrest oder ein Halogenatom in der 3-Stellung bedeutet,  
können durch Umsetzen eines 2-Halo-3-nitropyridins mit 2-  
25 (2-Cyanoäthyl)-malonsäurediäthylester hergestellt werden.  
Durch die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung des  
erhaltenen Produktes, gefolgt durch Reduktion mit Palladium  
und Aktivkohle, führt zu einem 3-Amino-3-(3-cyanopropyl)-  
pyridin, das in 2M Schwefelsäure diacetyliert und in Dimethyl-  
30 sulfoxid alkyliert werden kann. Dabei wird ein 3-Alkoxy-2-  
(3-cyanopropyl)-pyridin erhalten. Das 3-Amino-2-(3-cyano-  
propyl)-pyridin kann mit einem Lithiumaluminiumhydrid zum  
4-(3-Amino-2-pyridyl)-butylamin reduziert werden, das durch  
Diazotieren in <sup>konzentrierter</sup> Chlorwasserstoffsäure in der Gegen-  
35 wart von Kupfer(II)-chlorid in das 3-Chloramin überführt  
wird, oder durch Diacetieren in konzentrierter Bromwasser-

L

1 stoffsäure in Gegenwart von Kupfer(II)-bromid in ein 3-Brom-  
amin überführt wird, oder durch Diacetieren in verdünnter  
Schwefelsäure, die Natriumjodid enthält, in das 3-Jodamin  
überführt werden. Die 3-Amino-2-(3-cyanopropyl)-pyridine kön-  
5 nen in Fluorborsäure diazotiert und mit Lithiumaluminium-  
hydrid zu einem 4-(3-Fluor-2-pyridyl)-butylamin reduziert  
werden.

Die Amine der allgemeinen Formel II, in der Y eine Methy-  
10 lengruppe und Het eine 2-Thiazolylgruppe bedeuten, können  
durch Umsetzung eines Thioamins der Formel  $\text{NH}_2\text{CS}(\text{CH}_2)_4\text{Q}$ ,  
in der Q eine geschützte Aminogruppe bedeutet, mit einem Di-  
alkylacetal des Bromacetaldehyds und anschließender Entfer-  
nung der Aminoschutzgruppen hergestellt werden.

15 Die Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel IV können  
hergestellt werden durch Alkylieren eines Malonsäuredialkyl-  
esters und anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung oder  
durch Kondensation eines Aldehyds mit Malonsäure, Decarboxy-  
20 lierung, Veresterung und Reduzieren des erhaltenen Produkts.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken als Hista-  
min  $\text{H}_2$ -Antagonisten sowie als Histamin  $\text{H}_1$ -Antagonisten.  
Eine besondere Wirkung als Histamin  $\text{H}_2$ -Antagonisten haben  
25 die Verbindungen verglichen mit analogen Verbindungen, in  
denen Het<sup>1</sup> eine andere Bedeutung aufweist als die eines mit  
einer Hydroxy- oder N-Oxogruppe substituierten Pyridyl-  
rings. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen  
auch eine geringe Lipophilie, wie sie durch eine Octa-  
30 nol-Wasser-Verteilung gemessen wurde.

Unter Histamin  $\text{H}_2$ -Rezeptoren werden Rezeptoren verstanden,  
wie sie durch Black et al. (Nature (1972), Bd. 236, S. 385)  
als solche Histamin-Rezeptoren beschrieben sind, die nicht  
35 durch Mepyramin, aber durch Burimamid blockiert werden. Als  
Histamin  $\text{H}_1$ -Rezeptoren werden Rezeptoren verstanden, die

1 beteiligt sind an der durch Mepyramin bewirkten Histamin-  
reaktion Verbindungen, die Histamin  $H_2$ -Rezeptoren blockie-  
ren, werden Histamin  $H_2$ -Antagonisten und Verbindungen, die  
Histamin  $H_1$ -Rezeptoren blockieren, werden Histamin  $H_1$ -Anta-  
5 gonisten genannt.

Das Blockieren durch Histamin  $H_2$ -Rezeptoren ist wertvoll  
bei der Unterdrückung der biologischen Wirkung von Histami-  
nen, die durch Histamin  $H_1$ -Antagonisten nicht unterdrückt  
10 werden. Histamin  $H_2$ -Antagonisten wirken beispielsweise als  
Inhibitoren der Magensäuresekretion, als Antiphlogistika und  
als Mittel auf das cardiovaskuläre System, z. B. als Blocker  
der Wirkung von Histamin auf den Blutdruck.

15 Unter bestimmten physiologischen Bedingungen werden die bio-  
logischen Wirkungen des Histamins sowohl durch Histamin  $H_1$ -  
als auch  $H_2$ -Rezeptoren vermittelt. In diesen Fällen ist es  
nützlich, beide Rezeptoren zu blockieren. Dies gilt auch  
für durch Histamine hervorgerufene Entzündungen, beispiels-  
20 weise der Haut, und für überempfindliche Reaktionen, bei-  
spielsweise Allergien, die aufgrund der Wirkung von Histamin  
 $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptoren verursacht werden.

Die Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als  
25 Histamin  $H_2$ -Antagonisten kann bestimmt werden durch die Hem-  
mung von durch Histamin stimulierter Säuresekretion in per-  
fundierten Mägen von mit Urethan anästhesierten Ratten bei  
intravenösen Dosen von weniger als  $16 \mu\text{Mol}$  pro kg. Das Ver-  
fahren ist beschrieben in Ash und Schild, Brit. J. Pharmac.  
30 Chemother. (1966), Bd. 27, S. 427. Die Wirkung der Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel I als Histamin  $H_2$ -Antagoni-  
sten kann auch durch ihre Fähigkeit gezeigt werden, andere  
Histamin-Wirkungen zu unterdrücken, die nach der vorstehend  
zitierten Veröffentlichung von Ash und Schild durch Histamin  
35  $H_1$ -Rezeptoren nicht verursacht werden, wie die Wirkung auf  
den isolierten Herzvorhof des Meerschweinchens und auf den

1 isolierten Rattenuterus. Die Verbindungen der allgemeinen  
Formel I hemmen die normale Sekretion von Magensäure eben-  
so wie die durch Pentagastrin oder Nahrungsaufnahme verur-  
sachte Magensäuresekretion. In einem üblichen Versuch, wie  
5 der Bestimmung des Blutdrucks in anästhesierten Katzen hem-  
men die Verbindungen der allgemeinen Formel I bei intravenös  
verabreichten Dosen von 0,5 bis 256  $\mu\text{Mol}$  pro kg die vaso-  
dilatorische Wirkung des Histamins. Die Wirkungsstärke der  
Verbindungen zeigt sich bei der effektiven Dosis, die eine  
10 50prozentige Hemmung der Magensäuresekretion in anästhesier-  
ten Ratten bewirkt und der Dosis, die eine 50prozentige Hem-  
mung der durch Histamin induzierten Tachykardie im isolier-  
ten Herzvorhof bei Meerschweinchen bewirkt: Sie ist weniger  
als  $10^{-4}\text{M}$ .

15

Die Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als  
Histamin  $\text{H}_1$ -Antagonisten kann bei der durch Histamin stimu-  
lierten Kontraktur des isolierten Ileum von Meerschweinchen  
aufgezeigt werden. Vorzugsweise verabreicht man eine Ver-  
20 bindung mit Wirkung sowohl als Histamin  $\text{H}_1$ - als auch  $\text{H}_2$ -  
Antagonist. Bei der Verabreichung verschiedener Verbindun-  
gen, die jeweils entweder als Histamin  $\text{H}_1$ -Antagonisten oder  
als Histamin  $\text{H}_2$ -Antagonisten wirken, ergeben sich Schwierig-  
keiten aus den unterschiedlichen Absorptionsgeschwindigkei-  
25 ten und pharmakokinetischen Eigenschaften.

Zur therapeutischen Verwendung als Histamin  $\text{H}_2$ -Antagonist  
werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in übli-  
chen Darreichungsformen verabfolgt, die als Wirkstoff eine  
30 dieser Verbindungen in der basischen Form oder in Form eines  
Salzes mit einer Säure und Trägerstoffe und/oder Verdünnungs-  
mittel enthalten. Beispiele für Säureadditionssalze schlie-  
ßen Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasser-  
stoffsäure, Schwefelsäure und Maleinsäure ein und werden in  
35 üblicher Weise mit den entsprechenden Verbindungen der all-  
gemeinen Formel I beispielsweise durch Behandlung mit einer

1 Säure in einem niederen Alkanol oder durch Verwendung eines Ionenaustauscherharzes gebildet, wobei das Salz entweder direkt aus der basischen Verbindung oder aus einem anderen Säureadditionssalz gewonnen wird.

5

Der Trägerstoff kann fest oder flüssig sein. Spezielle Beispiele für feste Trägerstoffe sind Lactose, Mais, Stärke, Kartoffelstärke oder modifizierte Stärke, Dicalciumphosphat, Terra alba, Sucrose, Cellulose, Talkum, Gelatine, Agar, Pektin, Acacia, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispiele für flüssige Trägerstoffe sind Sirup, Erdnußöl, Olivenöl, Alkohol, Propylenglykol, Polyäthylenglykol und Wasser.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können zu den verschiedensten Darreichungsformen konfektioniert werden. Bei Verwendung fester Träger können die Präparate tablettiert, in Pulver-oder Granulatform in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder zu Pastillen oder Bonbons verarbeitet werden. Die Menge des festen Trägers liegt im allgemeinen bei etwa 20 25 bis etwa 300 mg. Bei Verwendung eines flüssigen Trägers kann das Präparat als Sirup, Emulsion, Mehrfachemulsion, Injektionspräparat, als wäßrige oder nichtwäßrige Suspension, verabreicht werden. Andere Zusätze, wie Konservierungsmittel, beispielsweise Antioxidantien oder-bakterizide und/oder Aroma- oder Farbstoffe können ebenso zugesetzt werden. Die effektive Menge des Wirkstoffes zum Blockieren des Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptors beträgt vorzugsweise etwa 50 bis etwa 250 mg.

Der Wirkstoff wird vorzugsweise ein- bis sechsmal täglich 30 verabfolgt. Die tägliche Dosis beträgt vorzugsweise etwa 150 bis 1500 mg. Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

35

L

J

## A u s f ü h r u n g s b e i s p i e l e

## B e i s p i e l 1

- 1 (a) Ein Gemisch von 61,26 g 2-Methoxy-5-cyanopyridin,  
76,4 g Semicarbazidhydrochlorid, 74,92 g Natriumacetat,  
1300 ml Äthanol und 400 ml Wasser wird bei 344 kPa mit  
5 1,0 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Das Reaktions-  
gemisch wird auf ein Volumen von 500 ml eingedampft, mit  
100 ml Wasser versetzt und über Nacht bei 0°C stehengelassen.  
Anschließend wird das Gemisch filtriert, der Rückstand  
mit Wasser gewaschen und in 1000 ml 10prozentiger Chlorwas-  
10 serstoffsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wird mit 450 ml  
einer Formaldehydlösung (36 % Gew./Vol.) versetzt, 15 Minuten  
erwärmt, abkühlen gelassen und anschließend zu einer  
Lösung von 298,5 g Natriumacetat in 900 ml Wasser gegeben.  
Dieses Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert und die ver-  
15 einigten Extrakte zuerst mit einer wäßrigen Lösung von Ka-  
liumcarbonat und anschließend mit Wasser gewaschen und ge-  
trocknet. Nach dem Verdampfen werden 31,5 g 6-Methoxypyri-  
din-3-carboxaldehyd (50 %) vom F. 48 bis 49°C erhalten.
- 20 (b) 2,34 g 6-Methoxypyridin-3-carboxaldehyd, 4,51 g Ma-  
lonsäuremonoäthylester, 12 ml Pyridin und 6 Tropfen Piperi-  
din werden 5 Stunden unter Rückflußkochen erhitzt. Nach dem  
Verdampfen wird ein Öl erhalten, das zwischen Diäthyläther  
und wäßrigem Ammoniak verteilt wird. Die Ätherschicht wird  
25 mit Wasser gewaschen und eingedampft. Das erhaltene Öl kri-  
stallisiert beim Stehenlassen und ergibt 2,8 g (79 %) 3-  
(6-Methoxy-3-pyridyl)-acrylsäureäthylester vom F. 49 bis 52°C.
- (c) 32,33 g 3-(6-Methoxy-3-pyridyl)-acrylsäureäthylester  
30 in 160 ml Äthanol werden bei 344 kPa und 40°C mit 0,2 g  
Palladium-auf-Aktivkohle (5 %) als Katalysator hydriert.  
Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Filtrat ein-  
gedampft. Es werden 32,7 g 3-(6-Methoxy-3-pyridyl)-propion-  
säureäthylester als Öl erhalten.

35

L

- 1 (d) 32,74 g 3-(6-Methoxy-3-pyridyl)-propionsäureäthyl-  
ester und 17,22 g Ameisensäureäthylester werden tropfenwei-  
se innerhalb 1 1/2 Stunden zu einer gerührten Suspension  
von 9,38 g (50 %) Natriumhydrid in Öl in 50 ml 1,2-Dimeth-  
5 oxyäthan unter Kühlen auf  $-2^{\circ}\text{C}$  gegeben. Nach dem Stehenlas-  
sen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch  
auf Eis gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die Äther-  
extrakte werden verworfen und die wäßrige Phase mit 2n Schwe-  
felsäure auf einen pH-Wert von 5 gebracht. Das sich abset-  
10 zende Öl kristallisiert beim Stehenlassen. Es werden 25,9 g  
(70 %) 2-Formyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)-propionsäureäthyl-  
ester vom F. 91,5 bis  $94^{\circ}\text{C}$  erhalten. Eine aus wäßrigem Ätha-  
nol umkristallisierte Probe zeigte einen F. von 93 bis  $94^{\circ}\text{C}$ .
- 15 (e) Eine Lösung aus 1,15 g Natrium hergestelltem Natrium-  
metholat in 50 ml Methanol wird mit 4,7 g Nitroguanidin ver-  
setzt und das Gemisch 45 Minuten unter Rückfluß erwärmt.  
Nach Zugabe von 10,7 g 2-Formyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)-  
propionsäureäthylester wird das Gemisch 34 Stunden unter  
20 Rückfluß erwärmt. Nach dem vollständigen Verdampfen wird  
der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Chlo-  
roform extrahiert, das anschließend verworfen wird. Die wäß-  
rige Lösung wird mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 5 ein-  
gestellt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Es  
25 wird 2-Nitroamino-5-(6-methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon  
vom F. 183,5 bis  $186^{\circ}\text{C}$  erhalten.
- (f) Ein äquimolares Gemisch von 2-Nitroamino-5-(6-methoxy-  
3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon und 2-(5-Methyl-4-imidazolyl-  
30 methylthio)-äthylamin wird 18 Stunden in Äthanol unter Rück-  
fluß erhitzt. Der durch Abkühlen ausgefällte Niederschlag  
wird aus Äthanol umkristallisiert. Es wird 2-[2-(5-Methyl-4-  
imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-(6-methoxy-3-pyridyl-  
methyl)-4-pyrimidon vom F. 197 bis  $198,5^{\circ}\text{C}$  in 63prozentiger  
35 Ausbeute erhalten.

1 (g) 0,55 g der unter (f) erhaltenen Verbindung werden in  
2n Chlorwasserstoffsäure in Äthanol 24 Stunden unter Rück-  
fluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene einge-  
dampft und der Rückstand aus einem Gemisch von chlorwasser-  
5 stoffhaltigem 2-Propanol/Äthanol umkristallisiert. Es  
wird 2-[2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-  
(6-hydroxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid vom  
F. 205 bis 209°C in 71prozentiger Ausbeute erhalten.

10

B e i s p i e l 2

(a) Ein Gemisch von äquimolaren Mengen von 2-Nitroamino-5-  
(6-methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon und 2-(2-Thiazolyl-  
methylthio)-äthylamin wird 18 Stunden in Äthanol unter Rück-  
fluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein Niederschlag  
15 aus, der aus Äthanol umkristallisiert wird. Es wird 2-[2-  
(2-Thiazolylmethylthio)-äthylamino]-5-(6-methoxy-3-pyri-  
dylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 95 bis 97°C in 60prozentiger  
Ausbeute erhalten.

20 (b) Die vorstehend unter (a) erhaltene Verbindung wird in  
2n Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol 24 Stunden unter  
Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird zur Trockene eingedampft  
und der Rückstand aus einem Gemisch von chlorwasserstoffhal-  
tigem 2-Propanol/Äthanol umkristallisiert. Es wird 2-[2-(2-  
25 Thiazolylmethylthio)-äthylamino]-5-(6-hydroxy-3-pyridyl-  
methyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid vom F. 200 bis 204°C  
erhalten.

B e i s p i e l 3

30 (a) 20,8 g Natrium werden in 285 ml Methanol versetzt und  
mit einer Lösung von 115,53 g 2-Chlor-4-cyanopyridin in  
850 ml Methanoldioxan (1 : 1) versetzt. Das Reaktionsge-  
misch wird 2 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschlie-  
ßend abkühlen gelassen. Das Gemisch wird abfiltriert und das  
35 Volumen des Filtrats durch Eindampfen auf 200 ml reduziert.  
Anschließend wird mit 400 ml Wasser versetzt. Der ausgefällte

1 Niederschlag wird abfiltriert. Es werden 57,2 g (51 %) 2-Methoxy-4-cyanopyridin vom F. 93 bis 95,5°C erhalten.

(b) Ein Gemisch von 57,2 g 2-Methoxy-4-cyanopyridin,  
5 71,24 g Semicarbazidhydrochlorid, 69,86 g Natriumacetat, 1200 ml Äthanol und 370 ml Wasser wird bei 344 kPa unter Verwendung von 1,0 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Das Gemisch wird auf ein Volumen von 450 ml eingedampft, mit 900 ml Wasser versetzt und über Nacht bei 0°C stehen-  
10 gelassen. Nach dem Abfiltrieren wird der Rückstand mit Wasser gewaschen und in 950 ml 10prozentiger Salzsäure aufgenommen. Nach Zugabe von 420 ml einer Formaldehydlösung (36 % Gew./Vol.) wird das Gemisch 30 Minuten erwärmt, abkühlen gelassen und mit einer Lösung von 280 g Natriumacetat  
15 in 840 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird dreimal mit 500 ml Diäthyläther extrahiert. Anschließend werden die vereinigten Extrakte nacheinander mit einer wäßrigen Lösung von Kaliumcarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 20,53 g (35 %) 2-Methoxypyridin-4-  
20 carboxaldehyd vom F. 33 bis 35°C erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther zeigt eine Probe einen F. von 33 bis 36°C.

(c) Bei Verwendung von 2-Methoxypyridin-4-carboxaldehyd  
25 anstelle von 6-Methoxypyridin-3-carboxaldehyd im Verfahren gemäß Beispiel 1 (b, c, d) erhält man 2-Formyl-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-propionsäureäthylester als ein Öl, das bei der Behandlung mit Nitroguanidin und Natriummethoxid gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 (e) zu 2-Nitroamino-5-(2-methoxy-  
30 4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 194 bis 195,5°C (aus wäßriger Essigsäure) in 59prozentiger Ausbeute erhalten wird.

(d) Ein Gemisch von äquimolaren Mengen von 2-Nitroamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon und 2-(5-Methyl-  
35 4-imidazolylmethylthio)-äthylamin wird 18 Stunden in Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Der beim Kühlen auskristallisierte

1 Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Es wird 2-  
2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 177 bis 178°C in  
51prozentiger Ausbeute erhalten.

5

(e) Die vorstehend gemäß (d) erhaltene Verbindung wird  
24 Stunden in einer 2n Lösung von Chlorwasserstoff in  
Äthanol unter Rückfluß erhitzt, und anschließend wird das  
Gemisch zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus  
10 einem Gemisch von chlorwasserstoffhaltigem 2-Propanol/Äthanol umkristallisiert. Es wird 2-2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino-5-(2-hydroxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid vom F. 172 bis 176°C erhalten.

15

#### B e i s p i e l 4

Ein Gemisch äquimolarer Mengen von 2-Nitroamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon und 2-(2-Thiazolylmethylthio)-äthylamin wird 18 Stunden unter Rückfluß in Äthanol erhitzt. Der beim Abkühlen auskristallisierte Niederschlag  
20 wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt und aus einem Gemisch von 2-Propanol und Äthanol umkristallisiert. Es wird 2-2-(2-Thiazolylmethylthio)-äthylamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 105,5 bis 106,5°C in 41prozentiger Ausbeute erhalten. Die so erhaltene Verbindung  
25 wird 24 Stunden in einer 2n Chlorwasserstoff-Äthanol-Lösung unter Rückfluß erhitzt. Es wird 2-2-(2-Thiazolylmethylthio)-äthylamino-5-(2-hydroxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-monohydrochlorid vom F. 169 bis 173°C erhalten.

30

#### B e i s p i e l 5

2-(3-Brom-2-pyridylmethylthio)-äthylamin wird mit 1,15 Mol-  
äquivalenten 2-Nitroamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon 18 Stunden in Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Das  
erhaltene 2-2-(3-Brom-2-pyridylmethylthio)-äthylamino-5-  
35 5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 70 bis 72°C wird unter Rückfluß in Chlorwasserstoff in Äthanol er-

L

1 hitzt. Es wird 2-[2-(3-Brom-2-pyridylmethylthio)-äthylamino]-5-(2-hydroxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid vom F. 195 bis 198,5°C erhalten.

5 B e i s p i e l 6

(a) Bei Verwendung von 4-Methoxypyridin-2-carboxaldehyd anstelle von 6-Methoxypyridin-3-carboxaldehyd im Verfahren gemäß Beispiel 1 (b, c) wird 3-(4-Methoxy-2-pyridyl)-propionsäureäthylester als Öl erhalten, das mit Ameisensäure-äthylester und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyäthan formyliert und mit Nitroguanidin und Natriumäthylat zum 2-Nitroamino-5-(4-methoxy-2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 196 bis 198°C (Zers.) (aus Äthanol-Essigsäure) umgesetzt wird.

15 (b) Durch Umsetzung von 2-Nitroamino-5-(4-methoxy-2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon mit 1,06 Moläquivalenten 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin durch 24stündiges Erhitzen unter Rückfluß in Äthanol wird 2-[2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-(4-methoxy-2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 128 bis 130°C (aus 2-Propanol) erhalten.

(c) 0,97 g der vorstehend unter (b) erhaltenen Verbindung werden in 20 ml 48prozentiger wäßriger Bromwasserstoffsäure 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Gemisch zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Äthanol und 2-Propanol umkristallisiert. Es wird 2-[2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-(4-hydroxy-2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrobromid vom F. 167 bis 169°C erhalten. Beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äthanol und 2-Propanol ist der F. aufgrund des Bromwasserstoffverlustes niedriger.

B e i s p i e l e 7 u n d 8

35 (a) 1,15 g Natrium werden in 50 ml Methanol und 4,7 g Nitroguanidin gelöst und unter Kühlen mit 4,7 g Nitroguanidin versetzt. Das Gemisch wird 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt,

1 mit 9,3 g 2-Formyl-3-(3-pyridyl)-propionsäureäthylester por-  
tionsweise versetzt und das Reaktionsgemisch 45 Stunden un-  
ter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen zur Trockene wird  
der Rückstand mit Wasser versetzt und das Gemisch mit Chloro-  
5 form extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure auf  
einen pH-Wert von 5 eingestellt und der ausgefällte Nieder-  
schlag abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Es wird 2-Ni-  
troamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 214,5 bis  
216°C in 38prozentiger Ausbeute erhalten.

10

(b) 12,35 g 2-Nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon  
in 300 ml Essigsäure werden mit 10,35 g 3-Chlorperoxybenzoe-  
säure versetzt. Anschließend wird das Gemisch 18 Stunden bei  
Raumtemperatur und 5 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Ab-  
15 kühlenlassen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag ab-  
filtriert, in verdünnter Natronlauge gelöst und durch Zu-  
gabe von Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Es wird 2-Nitro-  
amino-5-(N-oxo-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 271°C  
(Zers.) erhalten.

20

(c) Die Umsetzung von 2-Nitroamino-5-(N-oxo-3-pyridyl-  
methyl)-4-pyrimidon mit einer äquimolaren Menge von

- (i) 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin und  
(ii) 4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamin

25

durch Erhitzen unter Rückfluß in Äthanol ergibt

7. 2-[2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-  
(N-oxo-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 95 bis 97°C  
und

30

8. 2-[4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(N-oxo-3-pyri-  
dylmethyl)-4-pyrimidon vom F. 84 bis 86°C.

#### B e i s p i e l 9

(a) Ein Gemisch von 51,57 g 6-Methylpyridin-3-carboxal-  
dehyd, 44,30 g Malonsäure, 6 ml Piperidin und 300 ml Pyridin  
35 wird 3 Stunden bei 100°C gerührt und anschließend abkühlen  
gelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockene wird der Rückstand

1 mit Wasser versetzt und abfiltriert. Nach dem Umkristalli-  
sieren aus einem Gemisch von Äthanol und Essigsäure werden  
41,25 g 3-(6-Methyl-4-pyridyl)-acrylsäure vom F. 213,5 bis  
215,5°C erhalten.

5

(b) Ein Gemisch aus 50,70 g 3-(6-Methyl-3-pyridyl)-acryl-  
säure, 250 ml wasserfreiem Äthanol und 25 ml konzentrierter  
Schwefelsäure wird unter Rühren 18 Stunden unter Rück-  
fluß erhitzt. Anschließend werden ca. 250 ml Äthanol abde-  
stilliert. Der Rückstand wird auf ein Gemisch von Eis und  
10 wässrigem Ammoniak gegossen, und das Gemisch wird mit Diäthyl-  
äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit  
Wasser gewaschen und zu einem Öl eingedampft, das beim Ste-  
henlassen auskristallisiert. Es wird 3-(6-Methyl-3-pyridyl)-  
15 acrylsäureäthylester vom F. 36 bis 37°C erhalten.

(c) 60,36 g der vorstehend unter (b) erhaltenen Verbindung  
werden in Äthanol bei 35°C und 355 kPa unter Verwendung von  
1,0 g 10prozentigem Palladium-auf-Aktivkohle als Katalysa-  
20 tor hydriert. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das  
Filtrat zur Trockene eingedampft. Es wird 3-(6-Methyl-2-  
pyridin)-propionsäureäthylester als Öl erhalten.

(d) 50 % Dispersion von 4,07 g Natriumhydrid in Öl in  
25 24 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyäthan wird unter Rühren  
bei 0°C tropfenweise mit einem Gemisch aus 1,31 g 3-(6-  
Methyl-3-pyridyl)-propionsäureäthylester und 7,43 g Amei-  
sensäureäthylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum  
Erwärmen auf Raumtemperatur stengelassen, über Nacht ge-  
30 rührt und anschließend auf 300 g Eiswasser gegossen. Das  
Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert und die wässrige  
Phase mit Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 5,4  
eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert.  
Es werden 10,5 g (70 %) 2-Formyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)-  
35 propionsäureäthylester vom F. 142 bis 144°C erhalten.

- 1 (e) Eine Lösung von Natriummethylat aus 0,161 g Natrium  
und 20 ml Methanol wird unter Rühren mit einer Lösung von  
1,55 g 2-Formyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)-propionsäureäthyl-  
5 ester in 20 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 0,73 g  
wasserfreiem Nitroguanidin wird das Reaktionsgemisch über  
Nacht unter Rückfluß erhitzt und anschließend zur Trockene  
eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und  
die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die wäßrige Phase wird  
mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 5 gebracht. Der ausge-  
10 fällt Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch  
von Methanol und Essigsäure umkristallisiert. Es werden  
0,5 g (27 %) 2-Nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-  
4-pyrimidon vom F. 215 bis 216°C (Zers.) erhalten.
- 15 (f) Die unter (e) erhaltene Verbindung wird mit 3-Chlor-  
peroxybenzoesäure in Essigsäure umgesetzt. Es wird das 2-  
Nitroamino-5-(N-oxo-6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon  
vom F. 232°C (Zers.) erhalten.
- 20 (g) Die vorstehend unter (f) erhaltene Verbindung wird  
mit einer äquivalenten Menge 4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butyl-  
amin unter Rückfluß in Äthanol erhitzt. Es wird das 2-[4-  
(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(N-oxo-6-methyl-3-pyri-  
dylmethyl)-4-pyrimidon erhalten.

25

## B e i s p i e l 10

Bei Verwendung von 4-(3-Methoxy-3-pyridyl)-butylamin an-  
stelle von 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin  
im Verfahren gemäß Beispiel 3 (d) wird 2-[4-(3-Methoxy-2-  
30 pyridyl)-butylamino]-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyri-  
midon vom F. 72 bis 74°C (aus wäßrigem 2-Propanol) erhal-  
ten, das beim Erhitzen unter Rückfluß mit 2n Chlorwasser-  
stoff in Äthanol 2-[4-(3-Methoxy-2-pyridyl)-butylamino]-5-  
(2-hydroxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-trihydrochlorid vom  
35 F. 168 bis 171°C ergibt.

1                    B e i s p i e l e   1 1   b i s   1 3

Bei Verwendung von

- (i) 4-(2-Pyridyl)-butylamin,
  - (ii) 4-(3-Chlor-3-pyridyl)-butylamin bzw.
  - 5 (iii) 4-(3-Brom-2-pyridyl)-butylamin
- anstelle von 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin  
im Verfahren gemäß Beispiel 3 (d) erhält man
- 11. 2-[4-(2-Pyridyl)-butylamino]-5-(2-hydroxy-4-pyridyl-  
methyl)-4-pyrimidon,
  - 10 12. 2-[4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(2-hydroxy-4-  
pyridylmethyl)-4-pyrimidon bzw.
  - 13. 2-[4-(3-Brom-2-pyridyl)-butylamino]-5-(2-hydroxy-4-  
pyridylmethyl)-4-pyrimidon.

15                    B e i s p i e l e   1 4   b i s   1 7

Bei Verwendung von

- (i) 4-(2-Pyridyl)-butylamin,
  - (ii) 4-(3-Methoxy-2-pyridyl)-butylamin,
  - (iii) 4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamin bzw.
  - 20 (iv) 4-(3-Brom-2-pyridyl)-butylamin
- anstelle von 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin  
erhält man
- (a) im Verfahren gemäß Beispiel 1 (f, g)
    - 25 (i) 2-[4-(2-Pyridyl)-butylamino]-5-(6-hydroxy-3-  
pyridylmethyl)-4-pyrimidon,
    - (ii) 2-[4-(3-Methoxy-2-pyridyl)-butylamino]-5-(6-  
hydroxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,
    - (iii) 2-[4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(6-  
hydroxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,
    - 30 (iv) 2-[4-(3-Brom-2-pyridyl)-butylamino]-5-(6-  
hydroxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon
  
  - (b) im Verfahren gemäß Beispiel 6 (b, c)
    - 14. 2-[4-(2-Pyridyl)-butylamino]-5-(4-hydroxy-2-pyridyl-  
35 methyl)-4-pyrimidon,
    - 15. 2-[4-(3-Methoxy-2-pyridyl)-butylamino]-5-(4-hydroxy-

- 1 2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,  
16. 2-[4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(4-hydroxy-  
2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon,  
17. 2-[4-(3-Brom-2-pyridyl)-butylamino]-5-(4-hydroxy-  
5 2-pyridylmethyl)-4-pyrimidon.

Beispiele 18 und 19

Bei Verwendung von 5,6-Dimethoxypyridin-3-carboxaldehyd an-  
stelle von 6-Methoxypyridin-3-carboxaldehyd im Verfahren ge-  
10 mäß Beispiel 1 (b bis e) wird das 2-Nitroamino-5-(5,6-di-  
methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon erhalten, das umge-  
setzt wird mit

2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin oder  
4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamin.

15

Erhitzen des erhaltenen Produkts unter Rückfluß in 2n Chlor-  
wasserstoff in Äthanol ergibt

18. 2-[2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino]-5-  
(6-hydroxy-5-methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon bzw.  
20 19. 2-[4-(3-Chlor-2-pyridyl)-butylamino]-5-(6-hydroxy-5-  
methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon.

25

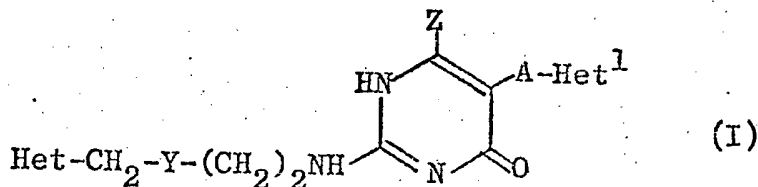
30

35

L

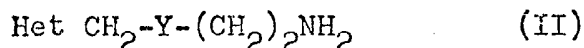
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidonderivaten der allgemeinen Formel I



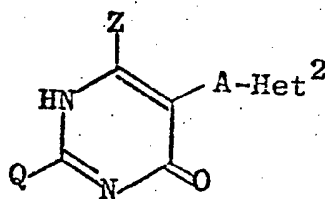
in der

Het eine gegebenenfalls durch einen niederen Alkylrest, ein Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Hydroxymethylgruppe substituierte 2- oder 4-Imidazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedere Alkylreste, einen niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom oder eine Amino- oder Hydroxylgruppe substituierte 2-Pyridylgruppe, eine 2-Thiazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte 3-Isothiazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte 3-(1,2,5)-Thiadiazolylgruppe oder eine 2-(5-Amino-1,3,4-thiadiazolylgruppe), Y ein Schwefelatom oder eine Methylengruppe, Z ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, A einen C<sub>1-5</sub>-Alkylrest und Het<sup>1</sup> eine durch eine Hydroxyl- oder N-Oxogruppe und gegebenenfalls durch einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Amin der allgemeinen Formel II



mit einem Pyrimidon der allgemeinen Formel III

1



(III)

5

in der

Q eine Nitroamino- oder Benzylthiogruppe, einen niederen Alkylthioest, ein Chlor- oder Bromatom oder einen anderen Rest, der durch eine primäre Aminogruppe ersetzt werden kann und  
10 Het<sup>2</sup> eine durch eine Hydroxylgruppe, die gegebenenfalls eine Schutzgruppe trägt, oder eine N-Oxogruppe und gegebenenfalls durch einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet und Z und A die vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen entfernt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Pyrimidon der allgemeinen Formel III einsetzt, in der Q eine Nitroaminogruppe bedeutet, und die Umsetzung unter Rückfluß in siedendem Äthanol, 1-Propanol oder Pyridin durchführt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Pyrimidon der allgemeinen Formel III einsetzt, in der Q eine Methylthiogruppe bedeutet, und die Umsetzung unter Rückfluß in siedendem Pyridin durchführt.

4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Pyrimidon der allgemeinen Formel III einsetzt, in der Het<sup>2</sup> eine durch einen 2-, 4- oder 6-niederen Alkoxyrest substituierte Pyridylgruppe bedeutet, und das durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel II erhaltene Produkt durch saure Hydrolyse in ein Pyrimidonderivat der allgemeinen Formel I überführt, in der Het<sup>1</sup> eine 2-, 4- oder 6-Hydroxypyridylgruppe bedeutet.

35

5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Amin der allgemeinen Formel II einsetzt, in der

L

1 Het eine 5-Methyl-4-imidazolyl-, 5-Brom-4-imidazolyl-, 2-Pyri-  
dyl-, 3-Methyl-2-pyridyl-, 3-Methoxy-2-pyridyl-, 3-Äthoxy-2-  
pyridyl-, 3,4-Dimethoxy-2-pyridyl-, 3-Fluor-2-pyridyl-, 3-  
Chlor-2-pyridyl-, 3-Brom-2-pyridyl-, 3-Jod-2-pyridyl-, 3-  
5 Brom-4-methyl-2-pyridyl- oder 2-Thiazolylgruppe bedeutet.

6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch,  
daß man ein Pyrimidon der allgemeinen Formel III einsetzt,  
in der Z ein Wasserstoffatom bedeutet.

10

7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch,  
daß man ein Pyrimidon der allgemeinen Formel III einsetzt,  
in der A eine Methylengruppe bedeutet.

15 8. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, 6 und 7, gekennzeichnet  
dadurch, daß man ein Pyrimidonderivat der allgemeinen For-  
mel I erhält, in der Het<sup>1</sup> eine 4-Hydroxy-2-pyridyl-, 6-  
Hydroxy-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-pyridyl-, 4-Hydroxy-5-methyl-  
2-pyridyl-, 6-Hydroxy-5-methyl-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-  
20 methyl-4-pyridyl-, 6-Hydroxy-5-methoxy-3-pyridyl-, N-Oxo-3-  
pyridyl-, N-Oxo-6-methyl-3-pyridyl- oder N-Oxo-4-pyridyl-  
gruppe bedeutet.

25

30

35

L