

382842

19



Pat. 382842

SECRETARIA
CLASIFICACION
CLAS. A61 C07
SUBCLASE K
di

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH.,

de nacionalidad alemana, domiciliada en

775 Konstanz, Gottlieber Strasse 25 (ALE-

MANIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-

PARACION DE PIPERAZINILALCOHILAMINO-URACI-

LOS, -URACILETERES y -URACILTIOETERES

ARIL-SUSTITUIDOS".

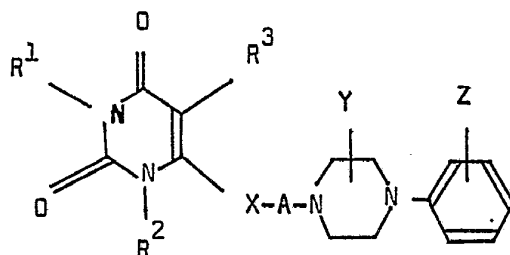
-----ooo000ooo-----

Es sabido que el 1-etil-3-alil-4-amino-uracilo tie-
ne propiedades diuréticas (Martin Negwer, organisch-chemis-
che Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademieverlag Berlin,
3ª edición, 1967).

5

Objeto del presente invento es un procedimiento pa-
ra la preparación de piperazinilalcoholamino-uracilos, -ura-
ciléteres y -uraciltioéteres aril-sustituídos de la fórmula
general I, y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos
farmacológicamente compatibles

382842



I

5 en que R^1 y R^2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con hasta 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalcohilo o fenilo;

10 R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, un grupo aralcohilo, arilo o cicloalcohilo, un átomo de halógeno, un grupo nitro, nitroso, amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, acilo, formilo, etoxicarbonilamino, el grupo $-CONHR^4$, representando R^4 un radical alcohilo con hasta 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido, o un grupo tiocianato;

15 X significa el grupo NR^5 , representando R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con hasta 4 átomos de carbono, o un átomo de oxígeno o de azufre;

20 A significa un grupo alcoholeno saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada;

Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo

382842

19 A



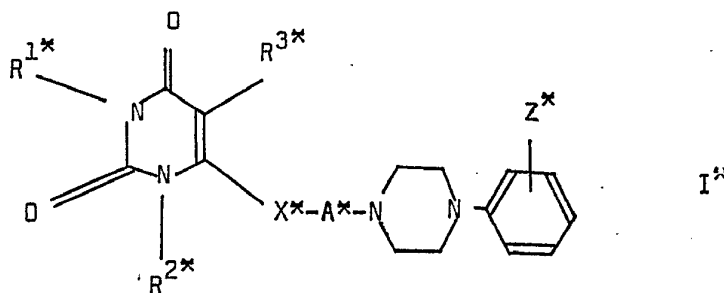
hilo con hasta 6 átomos de carbono; y

Z significa un átomo de hidrógeno o uno o varios grupos alcohilo, alcoxi o mercaptoalcohilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono o grupos trifluorometilo o átomos de halógeno.

5

Se prefieren piperazinilalcoholamino-uracilos, -uraciléteres y -uraciltioéteres aril-sustituídos de la fórmula general I^x y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles

10



15

en que R^{1x} y R^{2x} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono o un grupo cicloalcohilo o fenilo, prefiriéndose especialmente el grupo metilo;

20

R^{3x} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo alcoholamino con hasta 3 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino con hasta 6 átomos de carbono, un grupo acilamino con hasta 4 átomos de carbono, un grupo formilo, un grupo etoxicarbonilamino o un grupo tiocianato,

25

382842



1970

prefiriéndose especialmente un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono, un átomo de bromo, un grupo amino o un grupo dietilamino;

5

X* significa un grupo -NH-, un grupo -NC₂H₅-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

A* significa un grupo -CH₂-CH₂-CH₂-, un grupo -CH(CH₂)-CH₂- ó un grupo -CH₂-CH(CH₃)-, estando unido X* siempre en el lado izquierdo, y

10

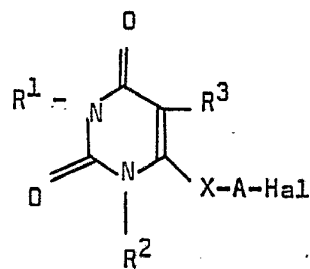
Z* significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, uno o dos grupos metoxi, un grupo etoxi o un átomo de cloro, prefiriéndose un grupo metoxi, especialmente en posición orto.

15

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles; el procedimiento esta caracterizado porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

20



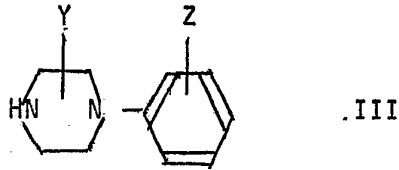
II

25

en que R¹, R², R³, X y A tienen los significados precedentes y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, con fenilpiperazinas de la fórmula



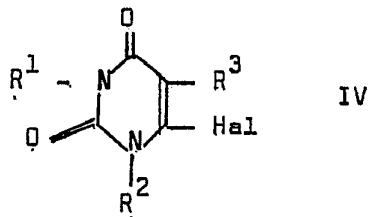
general III o sus sales.



en que Y y Z tienen los significados precedentes;

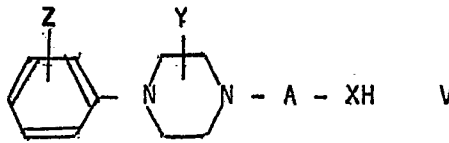
5

b) Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV



10

en que R¹, R², R³ y Hal tienen los significados precedentes, con compuestos de la fórmula general V

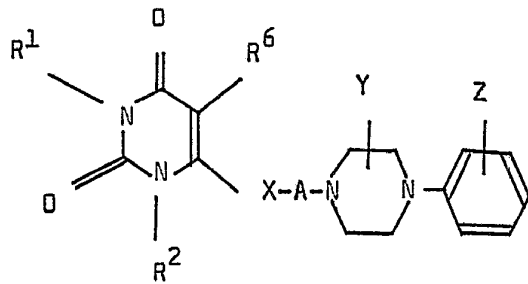


15

en que Z, Y, A y X tienen los significados precedentes, con la condición de que cuando X es un átomo de oxígeno, se utiliza para la reacción un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula V, en la que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de metal alcalino, y cuando X representa un átomo de azufre se utiliza para la reacción preferiblemente uno de tales derivados de metal alcalino; o

20

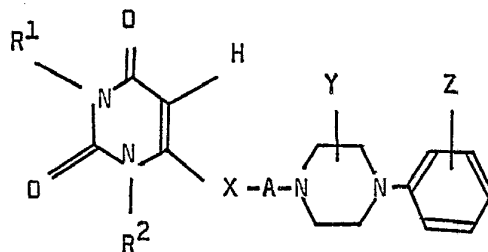
c) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula general VI



VI

5

en que R^1 , R^2 , X, A, Y y Z tienen los significados preceden-
 tes y R^6 significa un átomo de halógeno o un grupo nitroso,
 amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, acilo, formilo,
 etoxicarbonilamino, el grupo $-CONHR^4$, representando R^4 un ra-
 10 dical alcoholo con hasta 4 átomos de carbono o un radical fe-
 nilo eventualmente sustituido, o un grupo tiocianato, en com-
 puestos de la fórmula general VII



VII

15

en que R^1 , R^2 , X, A y Z tienen los significados precedentes,
 se introduce de manera de por sí conocida el sustituyente R^6
 en la posición 5 y se transforman los compuestos de la fórmu-
 20 la general I obtenidos, en caso deseado, en sus sales con
 ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente compatibles.

En una forma de realización preferida del procedi-
 miento de acuerdo con el invento, las reacciones a) y b) se
 llevan a cabo a temperatura elevada, especialmente entre 50 y



150°C. En este caso se puede utilizar un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo, benceno, tolueno o xileno. Para ello, puede ser conveniente añadir una cantidad equivalente de base auxiliar, tal como trietilamina, o utilizar un exceso de compuesto de las fórmulas generales III o V. En ausencia de un disolvente inerte, se puede trabajar también en un exceso de base auxiliar. En algunos casos es posible la reacción en agua en calidad de disolvente.

La transformación de un compuesto V en su derivado de metal alcalino tiene lugar de manera conocida, por ejemplo por reacción con un metal alcalino, un hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino; en compuestos en los cuales X significa un átomo de azufre, preferiblemente por reacción con un hidróxido de metal alcalino.

En el caso de la reacción c), la introducción del sustituyente R^6 tiene lugar preferiblemente del siguiente modo:

- el átomo de halógeno, por halogenación de los compuestos de la fórmula general VII, especialmente por reacción con halógeno elemental;
- el grupo alcoholamino, por reacción del átomo de halógeno precedentemente introducido con alcoholamino;
- el grupo dialcoholamino, por reacción del átomo de halógeno precedentemente introducido con dialcoholaminas;
- el grupo acilo, por acilación de los compuestos de la fórmula general VII con agentes de acilación, por ejemplo anhídridos de ácidos carboxílicos o halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos;
- el grupo $-CONHR^4$, por reacción de los compuestos de la fórmula general VII con isocianatos adecuados;
- el grupo nitroso, por nitrosación de los compuestos de la fórmula general VII;
- el grupo amino, por reducción del grupo nitroso, introducido como precedentemente, con ditionito;



1970

- el grupo acilamino, por acilación del grupo amino obtenido como precedentemente con agentes de acilación, por ejemplo anhídridos de ácidos carboxílicos o halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos;

5

- el grupo etoxicarbonilamino, por reacción del grupo amino obtenido como precedentemente con ésteres de ácido clorofórmico;

10

- el grupo formilo por reacción de los compuestos de la fórmula general VII con anhídrido de ácido acético y ácido fórmico;

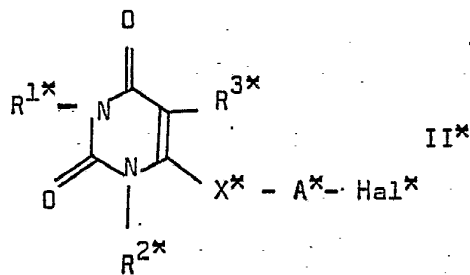
- el grupo tiocianato por tiocianación de los compuestos de la fórmula general VII mediante tiocianato de amonio y bromo;

15

Se prefiere un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I^x y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles; el procedimiento está caracterizado porque:

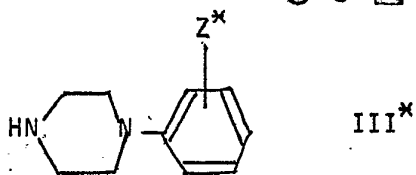
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II^x

20



25

en que R^{1x}, R^{2x}, R^{3x}, X^x y A^x tienen los significados precedentes y Hal^x significa un átomo de cloro o de bromo, con fenilpiperazinas de la fórmula general III^x o sus sales.

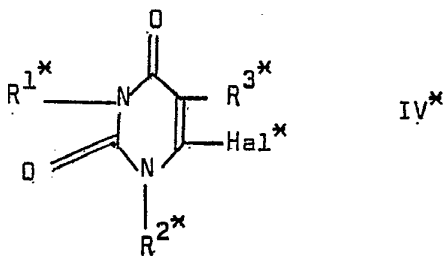


en que Z* tiene el significado precedente;

b) haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general

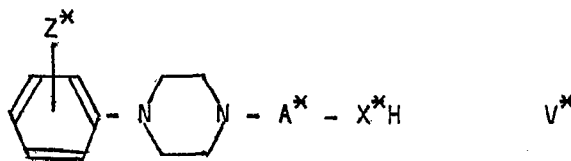
5

IV*



10

en que R^{1*}, R^{2*}, R^{3*} y Hal* tienen los significados precedentes, con compuestos de la fórmula general V*



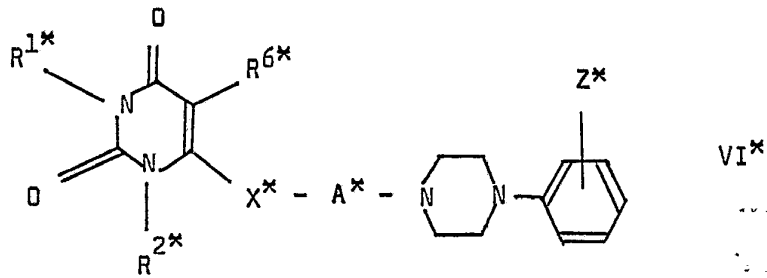
15

en que Z*, A* y X* tienen los significados precedentes, con la condición de que cuando X es un átomo de oxígeno, se utiliza para la reacción un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula V*, en la que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de metal alcalino y cuando X representa un átomo de azufre se utiliza para la reacción preferiblemente uno de tales derivados de metal alcalino; o

20

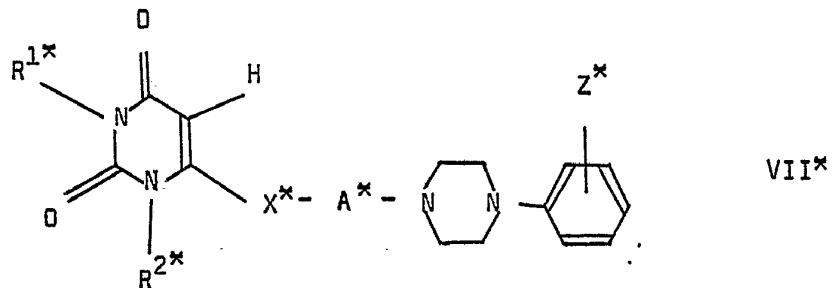
c) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula VI*

382842



10 en que R^{1*} , R^{2*} , X^* , A^* y Z^* tienen los significados preceden-
tes y R^{6*} significa un átomo de halógeno, un grupo nitroso,
un grupo amino, un grupo alcohilamino con hasta 3 átomos de
carbono, un grupo dialcohilamino con hasta 6 átomos de carbo-
no, un grupo acilamino con hasta 4 átomos de carbono, un gru-
po formilo, un grupo etoxicarbonilamino o un grupo ticcianato,
15 prefiriéndose especialmente un átomo de bromo, un grupo amino
o un grupo dietilamino, en compuestos de la fórmula general
VII*.

15



20

en que R^{1*} , R^{2*} , X^* , A^* y Z^* tiene los significados preceden-
tes, se introduce de manera de por si conocida el sustituyen-
te R^{6*} en la posición 5;

25

y se transforman los compuestos de la fórmula gene-
ral I* obtenidos, en caso deseado, en sus sales con ácidos or-
gánicos o inorgánicos farmacológicamente compatibles,

382842



19

La preparación de sales con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacológicamente compatibles puede llevarse a cabo de manera usual disolviendo la base y añadiendo la cantidad necesaria de ácido. En el caso de la preparación de sales difícilmente solubles, en lugar de la base se puede emplear también una sal soluble; en este caso, en lugar del ácido se puede emplear también una sal soluble del ácido.

En calidad de ácidos orgánicos o inorgánicos se consideran, por ejemplo:

Acido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido pámico, ácido salicílico, ácidos poligalacturónicos, ácidos polivinilcarboxílicos, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido amidosulfónico y ácido metansulfónico; entre estos, se prefieren el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

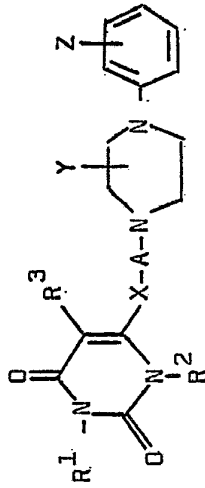
Las sales de los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser tanto fácilmente solubles en agua como también difícilmente solubles en ella, pudiéndose utilizar las sales difícilmente solubles, especialmente, para la preparación de formas de liberación retardada de los compuestos de acuerdo con el invento.

La siguiente tabla I proporciona una recopilación de los compuestos preparados en los ejemplos siguientes con puntos de fusión y rendimientos.



T A B L A I

Compuestos ilustrativos con puntos de fusión y rendimientos.



Compuesto del Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	A	Y	Z	P. de f. °C 1)	Rendimiento de la teoría
1	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	p-CH ₃	175	74
2	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-Cl	150	45
3	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,5-di-OCH ₃	195	52
4	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	156	77
5	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OC ₂ H ₅	174	65
6	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,4-di-OCH ₃	121	72
7	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	m-OCH ₃	148	70
8	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	p-OCH ₃	155	60

382842



Compuesto del Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	A	Y	Z	P. de f. (C 1)	Rendimiento de la teoría
9	CH ₃	CH ₃	H	O	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	146	58/88
10	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	169	80
11	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	114	63
12	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-CH ₃	162	72
13	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	p-Cl	178	46
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	120	66
15	CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	Base aceite 2)3)	54 2)
16	CH ₃	CH ₃	NO ₂	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	162	82
17	CH ₃	CH ₃	H	NH	-CH-CH- CH ₃	H	o-OCH ₃	166	51
18	CH ₃	CH ₃	Br	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	197 (x2HBr)	56
19	CH ₃	CH ₃	NO	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	ca. 125	77
20	CH ₃	CH ₃	NH ₂	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	123	79

- 14 -
382842



Compuesto del Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	A	Y	Z	P. de f. (°C 1)	Rendimiento de la teoría
21	CH ₃	CH ₃	NHCOC ₂ H ₅	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	132	84
22	CH ₃	H	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	232	41
23	CH ₃	CH ₃	H	NH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	H	o-OCH ₃	238 (xHCl)	
24	C ₆ H ₁₁	H	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	218	38
25	C ₆ H ₁₁	H	C ₄ H ₉	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	155	66
25	C ₄ H ₉	H	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	204	50
25	H	H	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	270	30
26	CH ₃	CH ₃	CH=O	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	122	40
27	CH ₃	CH ₃	NHCOC ₂ H ₅	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	125	60
28	CH ₃	CH ₃	SCN	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	188	80
29	C ₆ H ₅	H	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	186	80
30	H	C ₆ H ₅	H	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	218	18



Compuesto del Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	A	Y	Z	P. de f. °C	Rendimiento de la teoría
31	CH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	164)	46
32	CH ₃	CH ₃	CONHC ₆ H ₅	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	165)	81
33	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	98	40
34	CH ₃	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-OCH ₃	162)	75
35	CH ₃	CH ₃	H	O	-CH-CH ₂ - ↓ CH ₃	H	o-OCH ₃	167)	78
36	CH ₃	CH ₃	H	O	-CHCH ₂ - ↓ CH ₃	H	H	168)	49
37	CH ₃	CH ₃	H	O	-CHCH ₂ - ↓ CH ₃	H	p-CH ₃	120	70
38	CH ₃	CH ₃	H	O	-CHCH ₂ - ↓ CH ₃	H	p-Cl	163	80
39	CH ₃	CH ₃	H	S	-CH-CH ₂ - ↓ CH ₃	H	o-OCH ₃	148	78



Compuesto del Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X	A	Y	Z	P. de f. °C 1)	Rendimiento de la teoría
40	CH ₃	CH ₃	H	S	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	H	230 ⁹⁾	59
41	CH ₃	CH ₃	H	S	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	m-CH ₃	217 ⁹⁾	48
42	CH ₃	CH ₃	H	S	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	p-CH ₃	152	45
43	CH ₃	CH ₃	H	S	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	p-Cl	152	28
44	CH ₃	CH ₃	NO	NH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	o-CH ₃	142-145 ¹⁰⁾	97

- 1) = punto de fusión de la base, cuando no se indica otra cosa.
- 2) = picrato, punto de fusión 173-175°C
- 3) = oxalato, punto de fusión 155°C; dioxalato punto de fusión 173°C; tricolorhidrato punto de fusión 192°C.
- 4) = Tricolorhidrato x 1 H₂O; punto de fusión 231°C
- 5) = Clorhidrato, punto de fusión 225°C
- 6) = Dicolorhidrato, sinteriza a partir de 162°C
- 7) = Dicolorhidrato, punto de fusión 220°C
- 8) = Dicolorhidrato, sinteriza a partir de 170°C
- 9) = Dicolorhidrato.
- 10) = Tricolorhidrato



Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento:

EJEMPLO 1:

5 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(para-tolil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo

26 g (0,11 moles) de carbonato de para-tolipiperazina y 12 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropilamino)-uracilo son disueltos en 150 ml de etanol, se añaden 200 ml de tolueno y, después de separar por destilación el alcohol, se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas y luego se filtra en caliente. El filtrado es liberado de disolvente en vacío, el residuo es puesto en ebullición con éter y es separado por filtración. Para la posterior purificación, el residuo puede ser recristalizado en acetona en el suplemento de Thielepape, o en metanol.

15 Se obtienen 11 g (74% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(para-tolil)-piperazinil-(1)]-propil-amino)-uracilo de punto de fusión 174-175°C.

EJEMPLO 2:

20 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-clorofenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

11,6 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropilamino)-uracilo y 34 g (0,15 moles) de carbonato de orto-clorofenilpiperazina son puestos en ebullición a reflujo durante

382842

19



3 horas en 350 ml de xileno. Después de enfriar, se mezcla con 200 ml de lejía de sosa 6 N y se extrae la fase acuosa con cloroformo. Este extracto en cloroformo y la fase en xileno son reunidos, son secados sobre sulfato de magnesio, son filtrados y son concentrados por evaporación. El residuo de color pardo es purificado por cromatografía en columna con gel de sílice neutro (Merck), tamaño de granos 0,05-0,2 mm; en calidad de agente eluyente sirve una mezcla de acetato de etilo, metanol y NH_4OH concentrado en la proporción 20:4:1. La sustancia, entonces de color pardo claro, puede ser recristalizada en metanol con utilización en carbón activo. De este modo se obtienen 8,5 g (45% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-clorofenil)-piperazinil-(1)]-propil-amino)-uracilo con un punto de fusión de 150-151°C.

15 EJEMPLO 3:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(2,5-dimetoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

29,5 g (0,1 moles) del diclorhidrato de 2,5-dimetoxifenilpiperazina son disueltos en agua, alcalinizados con lejía de sosa 6 N, y por extracción con cloroformo y por concentración con evaporación se aísla la base libre. Esta es calentada bajo reflujo durante 2 horas con 11,6 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropilamino)-uracilo en 500 ml de xileno. Después de eliminar el xileno en vacío, el residuo puede ser recristalizado en metanol (eventualmente en el suplemento de Thielepape), o mejor puede ser purificado por cromatografía en



columna. En calidad de fase estacionaria sirve gel de sílice neutro (Merck), y en calidad de agente eluyente sirve una mezcla de acetato de etilo, metanol y amoniaco concentrado en la proporción 20:4:1. De este modo se obtienen 11 g (52% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(2,5-dimetoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo de punto de fusión 194-195°C.

EJEMPLO 4:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

10 a) 28,2 g (0,11 moles) de carbonato de orto-metoxifenilpiperazina y 11,6 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloro propilamino)-uracilo son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 horas en 150 ml de agua. Para el aislamiento del producto, se puede extraer en caliente con tolueno, precipitando el compuesto desde la solución en tolueno con éter de petróleo (margen de ebullición 50-70°C), o se alcaliniza la solución acuosa de reacción enfriada con lejía de sosa 6N en exceso y se extrae con cloroformo. Después de concentrar por evaporación la fase en cloroformo seca, el residuo es llevado a cristalización con 200 ml de éter y es filtrado con succión. De este modo se obtienen 14,8 g (77% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo con un punto de fusión de 156°C.

25 b) 600 g (2,36 moles) de carbonato de orto-metoxifenilpiperazina son disueltos en 3 litros de xileno bajo agitación por calentamiento, separándose dióxido de carbono. A una

382842

19



temperatura de 120°C se añade gota a gota una solución de 242 g (1,04 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropil-amino)-uracilo en 1,5 litros de metanol, y el metanol es separado por destilación de manera continua. A continuación se sigue agitando a 140°C durante 1 hora más. A esta temperatura se filtra con succión el clorhidrato de orto-metoxifenilpiperazina precipitado durante la reacción, y se lava con xileno caliente.

A partir de las aguas madres se aislan, por enfriamiento, filtración con succión, concentración por evaporación, nuevamente por enfriamiento y filtración con succión, 312 g (81% de la teoría) de producto bruto de color pardo, que puede ser purificado por recristalización en etanol con carbón activo o por extracción por ebullición con acetona. De este modo, se obtienen 280 g (70% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil(1)]-propilamino)-uracilo de punto de fusión 156°C.

c) 20,6 g (0,083 moles) de N-(orto-metoxi-fenil)-N'-(3-aminopropil)-piperazina y 15,7 g (0,09 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo son puestos en ebullición bajo reflujo durante 15 horas en 100 ml de trietilamina. Después de separar por destilación en vacío el exceso de trietilamina, el residuo es disuelto en 300 ml de ácido clorhídrico 1 N y es filtrado. El filtrado es mezclado con solución 2 N de amoniaco bajo agitación y enfriamiento con hielo. Con formación incipiente de precipitado se inocula con algunos cristales del producto. La suspensión amoniaca es agitada posteriormente durante 1 hora más, el precipitado es filtrado con succión y es lavado con 200 ml

382842



1970

de agua. La sustancia puede ser purificada por recristalización o extracción por ebullición con acetona. De este modo se obtienen 24,2 g (75% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil(1)]-propilamino)-uracilo de punto de fusión 156°C.

De manera similar a la que se describe en los Ejemplos 3 y 4b, por empleo de los correspondientes productos de partida, se preparan las siguientes sustancias:

EJEMPLO 5:

10 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-etoxifenil)-piperazinil(1)]-propilamino)-uracilo en un rendimiento de 65% de la teoría, con un punto de fusión de 173-174°C.

EJEMPLO 6:

15 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(2,4-dimetoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo en un rendimiento de 72% de la teoría con un punto de fusión de 120-122°C.

EJEMPLO 7:

20 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(meta-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo en un rendimiento de 70% de la teoría con un punto de fusión de 147-148°C.

EJEMPLO 8:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(para-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo en un rendimiento de 60% de la teoría, con un punto de fusión de 155-156°C.

382842

19



EJEMPLO 9:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-7-propilo-
loxi)-uracilo.

5 a) 3,1 g (0,011 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -bromopro
piloxi)-uracilo y 6,7 g (0,03 moles) de carbonato de orto-meto
xifenilpiperazina son calentados a reflujo durante 3 horas en
100 ml de xileno. Después del enfriamiento, se separa por fil-
tración del bromhidrato precipitado de la orto-metoxifenil-pipe
razina y se lava con benceno. El filtrado es concentrado por
10 evaporación en vacío y, para la subsiguiente cromatografía en
columna, es recogido en un poco de mezcla de agente eluyente
acetato de etilo/metanol/amoniaco concentrado 20:4:1. La crom
atografía tiene lugar con 280 g de gel de sílice neutro (Merck)
tamaño de granos 0,05 - 0,2 mm. De este modo, se obtienen 3,8 g
15 (88% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-pi
perazinil-(1)]-7-propiloxi)-uracilo que, recristalizado en ace
tato de etilo, tiene un punto de fusión de 146-148°C.

b) 3,5 g de dispersión de sodio al 33% en tolueno
(contiene aproximadamente 0,05 moles de sodio), son diluidos con
20 35 ml de tolueno absoluta. Bajo agitación, se añaden a esto 9,5
g (0,037 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -hidroxipropil)-
piperazina. Después que ha cesado la vigorosa reacción exotér
mica, se añaden a la temperatura ambiente, en porciones, 8,8 g
(0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo. Resulta una pasta
25 espesa que es calentada a reflujo durante 1,5 horas. Después
del enfriamiento, se mezcla con 80 ml de ácido clorhídrico 2 N
y, para la eliminación del clorouracilo que no ha reaccionado,

382842



se extrae 3 veces con porciones de 25 ml cada una de benceno. Luego se lleva a pH 8 con lejía de sosa 1 N y se extrae 3 veces cada vez con 100 ml de cloroformo. Después de secar las fases orgánicas reunidas, se concentra por evaporación y se
5 recristaliza el residuo en etanol. Se obtienen 8,3 g (56% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propiloxi]-uracilo con un punto de fusión de 145 a 148°C.

EJEMPLO 10:

10 1,3-dimetil-4-(β -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -etilamino]-uracilo.

6,6 g (0,03 moles) de 1,3-dimetil-4-(β -cloroetilamino)-uracilo y 15,6 g (0,07 moles) de carbonato de orto-metoxifenilpiperazina son calentados bajo reflujo durante 2 horas en 200 ml
15 de xileno. Después del enfriamiento se mezcla con 150 ml de lejía de sosa 6 N, se separa de la fase orgánica y se extrae la fase acuoso-alcalina con cloroformo. Las fases orgánicas son reunidas, son secadas sobre sulfato de magnesio y son concentradas por evaporación en vacío. El residuo es llevado a cristalización por corta puesta en ebullición con éter, es separado por
20 filtración y es recristalizado en acetona.

Se obtienen 9 g (80% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(β -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -etilamino]-uracilo con un punto de fusión de 169°C.

382842

19



EJEMPLO 11:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-fenil-piperazinil-(1) 7-propilamino)-uracilo.

25 g (0,14 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo, 31,4
 5 g (0,14 moles) de N¹-fenil-N-(3-aminopropil)-piperazina y 50
 ml de trietilamina son puestos en ebullición bajo reflujo du-
 rante 16 horas en 150 ml de cloroformo. Para la eliminación del
 clorouracilo que no ha reaccionado se expulsan cloroformo y
 trietilamina en vacío, se disuelve el residuo en 200 ml de
 10 cloroformo y se extrae dos veces con porciones de 100 ml cada
 vez de ácido clorhídrico 2 N. Los extractos reunidos son ex-
 traídos dos veces con cloroformo, después de mezclar con 100 ml
 de lejía de sosa 6 N, y la fase orgánica es liberada de disol-
 vente. El residuo es llevado a cristalización por trituración
 15 con éter y es recristalizado en 150 ml de acetato de etilo.

Se obtienen 32 g (63% de la teoría) de 1,3-dimetil-
 4-(γ -[4-fenil-piperazinil-(1) 7-propilamino)-uracilo con un
 punto de fusión de 114°C.

EJEMPLO 12:

20 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-tolil)-piperazinil-(1) 7-propilamino)-
uracilo.

Una mezcla de 5,3 g (0,03 moles) de 1,3-dimetil-4-
 clorouracilo y 7,0 g (0,03 moles) de N-(orto-tolil)-N¹-(3-amino
 propil)-piperazina en 10 ml de trietilamina es puesta en ebulli-
 25 ción bajo reflujo durante 10 minutos. Después de eliminar en

332842



vacío la trietilamina en exceso, se disuelve el residuo en 70 ml de cloroformo y se extrae 3 veces con 40 ml cada vez de ácido clorhídrico 2 N. Las fases acuoso-ácidas reunidas son alcalinizadas con 40 ml de lejía de sosa 6 N y son extraídas con

5 cloroformo. Después de secar y de eliminar el cloroformo quedan 11 g de aceite, que cristaliza inmediatamente después. Recristalizado en benceno, se obtienen 8,1 g (72% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-tolil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo con un punto de fusión de 162°C.

10 EJEMPLO 13:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(para-clorofenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

3,1 g (0,017 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo, 4,3 g (0,017 moles) de N-(para-clorofenil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina y 10 ml de trietilamina son calentados bajo reflujo durante 1,5 horas. Después de eliminar en vacío la trietilamina en exceso se disuelve el residuo en 50 ml de cloroformo y se extrae 3 veces con 50 ml cada vez de ácido clorhídrico 2 N. Las

15 fases ácidas reunidas son lavadas con cloroformo, son alcalinizadas con lejía de sosa 6 N y son extraídas 3 veces con 50 ml

20 de cloroformo. El residuo de las fases en cloroformo secas (5,9 g) es recristalizado en alcohol. Se obtienen 3,3 g (46% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(para-clorofenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo de punto de fusión 178-179°C.

382842

19 AGO 1950



EJEMPLO 14:

1,3,5-trimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-7-propilamino)-uracilo.

5 5,6 g (0,03 moles) de 1,3,5-trimetil-4-clorouracilo
y 17,5 g (0,07 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-
piperazina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 30
horas en 70 ml de xileno. El clorhidrato de N-(orto-metoxife-
nil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina que se separa por cristaliza-
ción al enfriar es separado por filtración y es lavado con ben-
10 ceno caliente. El filtrado es liberado en vacío de disolvente y
es purificado por cromatografía en columna. Como fase estacionaria
sirven 350 g de gel de sílice neutro (Merck), tamaño de granos
0,05 - 0,2 mm, y en calidad de agente eluyente cloroformo/etanol
10:1.

15 Se obtienen 8 g (66% de la teoría) de 1,3,5-trimetil-
4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-7-propilamino)-uraci-
lo de punto de fusión 120-121°C.

EJEMPLO 15:

20 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-7-propi-
lamino)-5-n-butil-uracilo.

7 g (0,03 moles) de 1,3-dimetil-4-cloro-5-n-butil-
uracilo y 17,5 g (0,07 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -
aminopropil)-piperazina son puestos en ebullición bajo reflujo
durante 5 días en 70 ml de xileno. El clorhidrato de la N-(orto-
25 metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina, que cristaliza al en

302842



friar, es filtrado con succión y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es purificado por cromatografía en columna. Como fase estacionaria sirve gel de sílice neutro (Merck), tamaño de grano 0,02-0,5 mm, en calidad de agente eluyente sirve 5 cloroformo/etanol 10:1. Se obtienen 11,4 g de aceite de color pardo, que es recogido en 250 ml de benceno. Se mezcla con una solución saturada de ácido pícrico en benceno y se separa por decantación el benceno después de sedimentar el precipitado. El residuo es recristalizado en etanol con ayuda del suplemento de 10 Thielepape. Se obtienen de este modo 11 g (54% de la teoría) del picrato de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propilamino)-5-n-butyl-uracilo con un punto de fusión de 173-175°C.

EJEMPLO 16:

15 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propilamino)-5-nitro-uracilo.

A la solución de 11 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-cloro-5-nitrouracilo en 150 ml de benceno se añade gota a gota, bajo agitación a la temperatura ambiente, una solución de 32 g 20 (0,1 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina.

Inicialmente, se forma una pasta difícilmente agitable que, después de terminada la adición gota a gota, se disgrega o disuelve. Después de esto precipita el clorhidrato de la piperazina empleada en forma cristalina. La mezcla es puesta en ebullición durante aproximadamente 15 minutos y es filtrada después del 25 enfriamiento. El filtrado es concentrado por evaporación y el re



382842

siduo es recristalizado en alcohol.

Se obtienen 17,7 g (82% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino-5-nitro-uracilo con un punto de fusión de 160-162°C.

5

EJEMPLO 17:

1,3-dimetil-4-(β -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

10

Una mezcla de 4 g (0,023 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo y 12 g (0,046 moles) de 1-amino-2-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propano son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 horas en 300 ml de xileno. Después de enfriar, se separa por filtración el precipitado y se lava con benceno caliente. Los filtrados reunidos son concentrados por evaporación en vacío y son purificados por cromatografía en columna con gel de sílice neutro (Merck), tamaño de granos 0,05-0,2 mm, agente eluyente acetato de etilo/metanol/amoniaco concentrado en la proporción 20:4:1. El producto de color pardo así obtenido (5,5 g) es recristalizado en 70 ml de acetato de etilo con ayuda de carbón activo.

15

20

Se obtienen 4,5 g (51% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(β -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo con un punto de fusión de 165-166°C.

EJEMPLO 18:

Dibromhidrato de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piper-

382842

19



zinil-(1) 7-propilamino)-5-bromouracilo.

10 g (0,026 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-
metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino)-uracilo son disuel-
tos en 30 ml de ácido acético glacial y se añade gota a gota
5 en el espacio de 30 minutos, a 0°C, bajo agitación, una mezcla
de 4,5 g de bromo de 30 ml de ácido acético glacial. Después
de seguir agitando durante 30 minutos más, se filtra con suc-
ción el precipitado cristalino y se lava ulteriormente con áci-
do acético glacial y éter. Se obtienen 9,2 g (56% de la teoría)
10 de dibromhidrato de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-pi-
perazinil-(1) 7-propilamino)-5-bromouracilo con un punto fu-
sión de 196-199°C.

EJEMPLO 19:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-pro-
15 pilamino)-5-nitroso-uracilo.

A la solución de 7,7 g (0,02 moles) de 1,3-dimetil-
4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino-ura-
cilo y 6 ml de nitrito de iso-amilo en 100 ml de cloroformo/
acetona 1:1 se añaden gota a gota, bajo enfriamiento con hie-
lo, aproximadamente 20 ml de ácido clorhídrico etanólico. El
20 precipitado blanco que se separa desde la solución roja es fil-
trado con succión y es lavado con acetona. El producto hidros-
cópico es disuelto y precipitado en metanol. Se obtienen 9 g
(77% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-
25 piperazinil-(1) 7-propilamino)-5-nitroso-uracilo en forma de
triclorhidrato con 3 moles de agua de cristalización. Este tie-

382842

19



ne un punto de descomposición de aproximadamente 165°C.

EJEMPLO 20:

1,3-dimetil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino)-5-aminouracilo.

5 6,1 g (0,012 moles) de triclorhidrato de 1,3-dimetil-
4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino)-5-
nitroso-uracilo son disueltos en 30 ml de agua helada, son mez-
clados con una solución de 6 g de ditionito de sodio en 30 ml
de agua helada y son agitados durante 10 minutos a 0°C. La so-
lución transparente amarilla es recubierta con 50 ml de cloro-
10 formo y es alcalinizada con lejía de sosa 6 N enfriada con hie-
lo. En este caso la temperatura no debe subir por encima de
+3°C. Las fases son separadas, la fase en cloroformo es secada
y es concentrada por evaporación a la temperatura ambiente en
15 el evaporador rotatorio. El residuo es llevado a cristalización
con éter y es filtrado con succión. Se obtienen 3,7 g (79% de
la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazi-
nil-(1) 7-propilamino-5-amino-uracilo con un punto de fusión de
122-124°C. La sustancia sólida es susceptible de descomponerse.

20 EJEMPLO 21:

1,3-dimetil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-pro-
pilamino)-5-propionilamino-uracilo.

En 15 ml de anhídrido de ácido propiónico se incorpo-
ran, en porciones, a la temperatura ambiente, bajo agitación,

382842



5 g (0,0125 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-5-aminouracilo. A partir de la solución transparente tiene lugar cristalización después de algunos minutos. Se diluye con 150 ml de éter y se filtra con succión. El residuo de filtración es purificado sobre una columna con 300 g de gel de sílice neutro (Merck) con un eluyente de mezcla de acetato de etilo/metanol/amoniaco concentrado 20:4:1. La mezcla de elución es separada totalmente por destilación en vacío en el evaporador rotatorio, el residuo es recristalizado en 25 ml de acetato de etilo. Se obtienen 4,8 g (84% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-5-propionilamino-uracilo de punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 22:

15 1-metil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

4,8 g (0,03 moles) de 1-metil-4-clorouracilo son calentados a 90-100°C durante 24 horas con 15 g (0,06 moles) de γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamina. La solución transparente que solidifica en forma vitrea después del enfriamiento es puesta en ebullición con 150 ml de alcohol, iniciándose primero disolución y posteriormente cristalización. Se filtra con succión en caliente y se lava con alcohol.

25 Se obtienen 4,6 g (41% de la teoría) de 1-metil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo con un punto de fusión de 230-233°C.

1946



382842

EJEMPLO 23:

1,3-dimetil-4-(β -/4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)- α -metile-
tilamino)-uracilo.

La mezcla de 6 g (0,024 moles) de N-(orto-metoxifenil)-
5 N'-(2-aminopropil)-piperazina, 4,4 g (0,025 moles) de 1,3-dimetil-
4-clorouracilo y 30 ml de trietilamina es puesta en ebullición
bajo reflujo durante 5 horas sin tomar en consideración la sus-
tancia no disuelta. Después de esto, se elimina en vacío la trie-
tilamina, se mezcla el residuo con 60 ml de ácido clorhídrico
10 2 N y se extrae con cloroformo. La fase en ácido clorhídrico es
alcalinizada con lejía de sosa 2 N y es extraída nuevamente con
cloroformo. El residuo de la fase en cloroformo para aislar la
sustancia es purificado por cromatografía en columna (gel de sí-
lice neutro, agente eluyente, acetato de etilo/metanol 5:1). De
15 este modo se obtienen 2,6 g (34% de la teoría) de un aceite que
solidifica en forma vitrea, cuyo clorhidrato, recristalizado con
acetona, en el extractor con vapor de agua caliente, tiene un
punto de fusión de 238-240°C.

EJEMPLO 24:

20 1-ciclohexil-4-(γ -/4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)-7-
propilamino)-uracilo.

3,4 g (0,015 moles) de 1-ciclohexil-4-clorouracilo
son calentados a aproximadamente 120°C durante 8 horas con 10 g
(0,04 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-piper-
25 zina. Después de enfriar, se agita con 100 ml de ácido clorhí-

382842



drico 2 N y con 100 ml de cloroformo; la fase en cloroformo es desechada. La solución ácida acuosa es alcalinizada con lejía de sosa 2 N en estado enfriado con hielo y es extraída con cloroformo. La purificación tiene lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice neutro, agente eluyente cloroformo/etanol 6:1. Se obtienen 2,5 g (38% de la teoría) de 1-ciclohexil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-uracilo que pueden ser recristalizados en una mezcla de 30 ml de cloroformo y 100 ml de etanol por concentración por evaporación excepto 50 ml. La sustancia tiene un punto de fusión de 217-219°C.

EJEMPLO 25:

1-n-butil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-uracilo.

8,2 g (0,04 moles) de 1-butil-4-clorouracilo y 20 g (0,08 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina son calentados a 140°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, el residuo es llevado a disolución con cloroformo y agua. La fase en cloroformo es separada, es concentrada por evaporación y el residuo es recristalizado en metanol en el extractor con vapor de agua caliente. Se obtienen 8,3 g (= 50% de la teoría) de 1-n-butil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-uracilo con un punto de fusión de 204°C.

De manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 25, empleando los productos de partida correspondientes, se preparan las siguientes sustancias:

382842

19



1-ciclohexil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)] γ -propilamino)-5-n-butyl-uracilo en un rendimiento de 66% de la teoría con un punto de fusión de 155°C.

5 4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)] γ -propilamino)-uracilo en un rendimiento de 30% de la teoría con un punto de descomposición de aproximadamente 270°C.

EJEMPLO 26:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)] γ -propilamino)-5-formil-uracilo.

10 Se preparan previamente a 0°C 50 ml de anhídrido de ácido acético y se añaden gota a gota 25 ml de ácido fórmico (al 98-100%). La mezcla es calentada a 50°C durante 15 minutos y a continuación es enfriada rápidamente a 0°C.

15 La mezcla de formilación así obtenida es mezclada con 12,5 g (0,032 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)] γ -propilamino)-uracilo y es mantenida durante 6 horas a 100°C. Después del enfriamiento se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío a 50-60°C. El residuo es disuelto en agua, es alcalinizado con lejía de sosa 2 N y es extraído con cloroformo. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. El residuo es purificado por cromatografía en columna (gel de sílice Merck, CHCl₃/C₂H₅OH 6:1).
 20 De este modo, se obtiene el 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)] γ -propilamino)-5-formil-uracilo con un rendimiento de 4,9 g (97% de la teoría) con un punto de fusión de
 25 122°C.

382842



EJEMPLO 27:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-5-carboetoxiamino-uracilo.

En la solución de 2 g (0,05 moles) de 1,3-dimetil-4-
5 (γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-5-
aminouracilo en 10 ml de cloroformo se incorpora gota a gota,
à la temperatura ambiente, una solución de 0,5 ml (0,05 moles)
de éster de ácido clorocarbónico en 5 ml de cloroformo. Después
de 15 minutos se lava la mezcla de reacción con solución de
10 bicarbonato de sodio saturada, se separa la fase orgánica, se
seca y se concentra por evaporación. El residuo es llevado a
cristalización con acetona y es filtrado con succión. De este
modo se obtienen 1,4 g (60% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -
[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-5-carboe-
15 toxi-amino-uracilo, que recristalizado en acetona, tiene un pun-
to de fusión de 125°C.

EJEMPLO 28:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -pro-
pilamino)-5-tiocianato-uracilo.

20 50,5 g (0,04 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-
metoxifenil)-piperazinil-(1)]- γ -propilamino)-uracilo y 7,6 g
(0,1 moles) de tiocianato de amonio son disueltos en 100 ml de
ácido acético glacial y, a aproximadamente 10°C, se añaden go-
ta a gota 40 ml de solución 1 molar de bromo en ácido acético
25 glacial (80 átomos-gramo de bromo). Después de terminada la adi

382842

19



5 ción de bromo, se sigue agitando durante 30 minutos, se filtra con succión el precipitado, se lava posteriormente con ácido acético glacial y con éter. El filtrado es concentrado por - evaporación en vacío a 40°C, el residuo es mezclado con CHCl₃, con H₂O y con NH₄OH concentrado, y la fase orgánica es concentra-
10 trada en vacío a 40°C. Después de añadir la cantidad doble de etanol y de concentrar por evaporación, se obtienen en calidad de precipitado, en frío, 14, 2 g (= 80% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-5-tiocianato-uracilo de punto de fusión 188°C.

EJEMPLO 29:

1-fenil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo.

15 6,7 g (0,03 moles) de 1-fenil-4-clorouracilo son calentados a 150°C durante 0,5 horas con 18 g (0,072 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ-aminopropil)-piperazina. Después de enfriar, se agita durante 1 hora con 100 ml de agua y con 100 ml de cloroformo y a continuación se separan las fases. El residuo de la fase en cloroformo seca es purificado por cromatografía en
20 columna sobre 360 g de gel de sílice neutro (Merck, tamaño de granos 0,05-0,2 mm), agente eluyente, cloroformo/etanol 6:1.

Se obtienen 10,4 g (80% de la teoría) de 1-fenil-4-(γ-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo. La sustancia, recristalizada en etanol, tiene un punto de
25 fusión de 186°C.

382842



EJEMPLO 30:

3-fenil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propil-
amino)-uracilo.

5 11,2 g (0,05 moles) de 3-fenil-4-clorouracilo son
calentados a 160°C durante 1 hora con 27,5 g (0,11 moles) de
N-(orto-metoxifenil)-N'-(γ -aminopropil)-piperazina, y después
del enfriamiento son disueltos en 200 ml de cloroformo y 200
ml de agua. La fase orgánica es separada y es concentrada por
evaporación. El residuo es tratado con ayuda de la cromatografía
10 en columna (gel de sílice neutro, Merck, tamaño de granos 0,05-
0,2 mm; agente eluyente inicialmente cloroformo/etanol 6:1; pos-
teriormente acetato de etilo/metanol/NH₄OH concentrado 20:4:1).
En calidad de sustancia eluida con la mayor rapidez se obtie-
ne el 3-fenil-4-(γ -(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propil-
15 amino)-uracilo en un rendimiento de 4 g (18% de la teoría); se
pueden recrystalizar en etanol, y entonces muestran un punto
de fusión de 218°C.

EJEMPLO 31:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -pro-
20 pilamino)-5-dietilamino-uracilo.

En una solución de 10 g (0,026 moles) de 1,3-dimetil-
4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) γ -propilamino-ura-
cilo (vease ejemplo 4) en 60 ml de cloroformo se añaden gota a
gota en el espacio de 2 horas, a 0°C, 4,5 g (0,028 moles) de
25 bromo en 28 ml de cloroformo. Después de reposar durante la no



che a la temperatura ambiente se mezcla con 20 ml de dietilamina y se pone en ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se extrae con agua y se concentra la fase orgánica por evaporación después del secado. El residuo puede ser
 5 purificado por cromatografía en columna (gel de sílice neutro, Merck; tamaño de grano 0,05-0,2 mm, agente eluyente cloroformo/metanol 40:1). De este modo se obtiene el 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-5-dietilamino-uracilo en un rendimiento de 5,5 g (46% de la teoría) en forma
 10 ma de aceite amarillo claro. El triclorhidrato, que se obtiene con 1 mol de agua de cristalización, tiene un punto de fusión de 231°C.

EJEMPLO 32:

Anilida de ácido 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracil-5-carboxílico.
 15

3,6 g (0,03 moles) de fenilisocianato se añaden gota a gota a la temperatura ambiente a la suspensión de 10 g (0,026 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo (véase Ejemplo 4) en 100 ml de tolueno, y se pone en ebullición bajo reflujo durante 9 horas.
 20 Después de separar por destilación el disolvente, el residuo es extraído por ebullición con alcohol para la purificación. Como residuo insoluble se obtienen 10,8 g (81% de la teoría) de anilida de ácido 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracil-5-carboxílico con un punto de fusión de 165°C.
 25

382842

EJEMPLO 33:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino]-5-acetil-uracilo.

10 g (0,026 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-me
 5 toxifenil)-piperazinil-(1) 7-propilamino)-uracilo (véase Ejem-
 plo 4) son calentados a 50-60°C durante 5 horas con 30 ml de
 anhídrido de ácido acético. Después de añadir aproximadamente
 70 ml de etanol a la solución de color pardo se concentra por
 evaporación en vacío. Por adición de éter se lleva a cristali-
 10 zación el material de partida. Desde el filtrado se separa el
 disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía
 en columna (gel de sílice neutro, Merck, tamaño de gra-
 nos 0,05-0,2 mm; agente eluyente acetato de etilo/metanol/
 NH₄OH concentrado 20:4:1).

15 De este modo, se obtienen 4,5 g (40% de la teoría)
 de un aceite, que puede ser llevado a cristalización con éter
 y puede ser recristalizado en ciclohexano. El punto de fusión
 se encuentra en 97-98°C.

EJEMPLO 34:

20 1,3-dimetil-4-[N-etil-N-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-
(1) 7-propil)-amino 7-uracilo.

3,5 g (0,02 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo
 son calentados a 120°C durante 0,5 horas con 9 g (0,032 moles)
 de N-(orto-metoxifenil-N'-(γ -etilaminopropil)-piperazina. Por
 25 separación por cromatografía en columna se obtuvieron 5 g de



382842

aceite (75% de la teoría calculado con relación al grado de transformación), que fueron transformados con ácido clorhídrico etanólico en el diclorhidrato de la base. Esta puede ser recristalizada en isopropanol y se descompone a partir de 162°C.

5

EJEMPLO 35:

Diclorhidrato de 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -etiloxi)-uracilo.

10

2,5 g (0,1 moles) de N-(orto-metoxifenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-piperazina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 0,5-1 horas en 150 ml de tolueno absoluto con 5,3 g (0,12 moles) de suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite. Después de enfriar se añaden 19,2 g (0,11 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo y se pone en ebullición bajo reflujo nuevamente durante 0,5-1 horas. En frío, se lava con agua y la solución se concentra por evaporación en tolueno. El residuo es disuelto en 300 ml de acetona, y se precipita el diclorhidrato con 25 ml de etanol saturado con cloruro de hidrógeno.

15

20

Se obtienen 36 g (78% de la teoría) de diclorhidrato de 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -etiloxi)-uracilo con un punto de fusión de 220°C.

EJEMPLO 36:

Diclorhidrato de 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- $\sqrt{4}$ -fenil-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -etoxi)-uracilo.

Correspondientemente al Ejemplo 35, a partir de N-



382842

fenil-N'-(2-hidroxiopropil)-piperazina, se obtiene 1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-fenil-piperazinil-(1)]-etoxi)-uracilo en forma de aceite en un rendimiento de 49%, que con cloruro de hidrógeno proporciona un diclorhidrato, que sinteriza a partir de 170°C.

5

EJEMPLO 37:

1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-(para-metilfenil)-piperazinil-(1)]-etoxi)-uracilo.

Correspondientemente al Ejemplo 35, a partir de N-(para-metilfenil)-N'-(2-hidroxiopropil)-piperazina se obtiene 1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-(para-metilfenil)-piperazinil-(1)]-etiloxi)-uracilo de punto de fusión 120°C en un rendimiento de 70%.

10

EJEMPLO 38:

1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-(para-clorofenil)-piperazinil-(1)]-etiloxi)-uracilo.

15

Correspondientemente al Ejemplo 35, a partir de N-(para-clorofenil)-N'-(2-hidroxiopropil)-piperazina se obtiene 1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-(para-clorofenil)-piperazinil-(1)]-etiloxi)-uracilo de punto de fusión 163°C en un rendimiento de 80%.

20

EJEMPLO 39:

1,3-dimetil-4-(1-metil-2-[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]-etiltio)-uracilo.



1970

Una mezcla de 33,5 g (150 milimoles) de carbonato de orto-metoxifenilpiperazina y 22 g (300 milimoles) de sulfuro de propileno fué puesta en ebullición bajo reflujo durante 1 hora en 100 ml de metanol. El sulfuro de propileno en exceso fué eliminado a continuación en vacío. El residuo fué disuelto en una solución de 5,6 g (100 milimoles) de hidróxido de potasio y 100 ml de metanol y fué llevado hasta sequedad en vacío. A partir del residuo se aisló la sal de potasio higroscópica del compuesto mercapto por tratamiento con acetona a la temperatura ambiente.

9,5 g (31 milimoles) de esta sal fueron calentados sobre baño de vapor de agua durante 2 horas con 5 g (28 milimoles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo) en 100 ml de agua. De las dos fases líquidas solidificó al enfriar la fracción pasada. La solución acuosa fué separada por decantación y el residuo fué recristalizado 2 veces en metanol. De este modo se obtienen 9,8 g (78% de la teoría, calculado con relación al 1,3-dimetil-4-clorouracilo) de 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \angle 4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1) \angle -etiltio)-uracilo con un punto de fusión de 148°C.

EJEMPLO 40:

1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \angle 4-fenil-piperazinil-(1) \angle -etiltio)-uracilo.

Correspondientemente al ejemplo 39, a partir de carbonato de fenilpiperazina se prepara el 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \angle 4-fenil-piperazinil-(1) \angle -etiltio)-uracilo, cuyo piclorhidra-

382842



to se obtiene en un rendimiento de 59% con un punto de fusión de 230°C.

EJEMPLO 41:

5 Diclorhidrato de 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(meta-tolil)-piperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo.

Correspondientemente al ejemplo 39, a partir de carbonato de meta-tolilpiperazina se prepara el 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(metatolil)-piperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo, cuyo diclorhidrato se obtiene en un rendimiento de 48% con un punto de fusión de 217°C.

10

EJEMPLO 42:

1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(para-tolil)-piperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo.

Correspondientemente al ejemplo 39, a partir de carbonato de para-tolilpiperazina, se prepara el 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(para-toil-piperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo, con un punto de fusión de 152°C en un rendimiento de 45%.

15

EJEMPLO 43:

20 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(para-clorofenil)-piperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo.

Correspondientemente al Ejemplo 39, a partir de carbonato de para-clorofenil-piperazina se prepara el 1,3-dimetil-4-(1-metil-2- \sqrt 4-(para-clorofenilpiperazinil-(1) \sqrt -etiltio)-uracilo con un punto de fusión de 152°C en un rendimiento de 28%.

EJEMPLO 44:

1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-tolil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-
5-nitroso-uracilo.

En la solución fría de 3,7 g (0,01 moles) de 1,3-dimetil-
5 4-(γ -[4-(orto-tolil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-uracilo
(ejemplo 12) y 3 ml de nitrito de isoamilo en una mezcla de 20
ml de cloroformo y 10 ml de acetona se incorporan, gota a gota,
lentamente, 10 ml de ácido clorhídrico metanólico al 18%, hasta
que, después de formación transitoria de un precipitado y de una
10 solución roja, a partir de la solución coloreada entonces débil-
mente de amarillo, se separa un precipitado casi blanco. Se si-
gue agitando durante 15 minutos a aproximadamente 10°C y luego se
filtra con succión. El residuo es lavado con un poco de acetona
y éter. De este modo, se obtienen 5 g (97% de la teoría) de
15 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-tolil)-piperazinil-(1)]-propilamino)-
5-nitroso-uracilo en forma de triclorhidrato con un punto de fu-
sión de 142 hasta 145°C (con descomposición).

El 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropilamino)-uracilo, utiliza-
do como compuesto de partida en los ejemplos 1, 2, 3, 4a, 4b, 5,
20 6, 7 y 8, puede ser preparado del siguiente modo:

A 225 g (3 moles) de 3-aminopropanol se añaden a 100°C,
de modo gradual, 210 g (1,2 moles) de 1,3-dimetil-4-clorouracilo.
Después de terminada la reacción, con lo que la temperatura sube
hasta 150°C, se diluye a 110°C con 200 ml de agua y se enfría a
25 0°C. El producto cristalizado es filtrado con succión y es lava-
do con agua helada y acetona. Después de secar durante la noche
en la estufa de secado en vacío a 60°C, se obtienen 228 g (90%

382842

19



de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -hidroxipropilamino)-uracilo de punto de fusión 140-143°C.

5 A la suspensión de 180 g (0,85 moles) de 1,3-dimetil-4-(γ -hidroxipropilamino)-uracilo en 800 ml de tolueno se añaden gota a gota, bajo agitación, 155 ml (2,55 moles) de cloruro de tionilo. Se enfría hasta que la temperatura no sube por encima de 50°C. Después de debilitarse el vigoroso desprendimiento de gases, se calienta lentamente a 100°C, hasta que el desprendimiento de gases está casi totalmente terminado. Luego se separa por destilación en vacío el cloruro de tionilo en exceso y se filtra con succión el precipitado y se lava con benceno. Este puede ser recristalizado en metanol.

10 Se obtienen 167 g (85% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -cloropropilamino)-uracilo de punto de fusión 151-153°C.

15 De manera similar, a partir del 1,3-dimetil-4-(β -hidroxietilamino)-uracilo ya descrito ^(*), (^(*) Goldner y Carstens, Liebigs Annalen 691, 142 (1966)), se obtiene el 1,3-dimetil-4-(β -cloroetilamino)-uracilo en un rendimiento de 74% de la teoría con un punto de fusión de 203°C.

20 El 1,3-dimetil-4-(β -cloroetilamino)-uracilo es utilizado en el ejemplo 10 como compuesto de partida y puede ser preparado también del siguiente modo:

25 En una suspensión enfriada con hielo de 20 g (0,1 moles) de 1,3-dimetil-4-(β -hidroxietilamino)-uracilo en 300 ml de cloroformo y 16 ml de dimetilformamida se incorpora gota a gota una mezcla de 16 ml de cloruro de tionilo en 40 ml de cloroformo y se agita durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo y du-

382842

19



rante 10 horas más a la temperatura ambiente. La solución transparente de color rojo oscuro es descompuesta con agua helada y con solución de bicarbonato de sodio, y la fase en cloroformo es separada de la fase acuosa. El residuo obtenido a partir de la fase de cloroformo secada y concentrada por evaporación es recrystallizado en metanol. De este modo - con posterior tratamiento de las aguas madres - se obtienen 16,1 g (74% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(β -cloroetilamino)-uracilo con un punto de fusión de aproximadamente 203°C.

También es conocido de la bibliografía * *) (**) Pfleiderer, Ber. 99, 2997 (1966)) el 1,3-dimetil-4-cloro-5-nitrouracilo (véase ejemplo 16).

El 1,3-dimetil-4-(γ -bromopropiloxi)-uracilo utilizado en el ejemplo 9a como compuesto de partida puede ser preparado del siguiente modo:

Añadiendo conjuntamente cantidades equivalentes de ácido 1,3-dimetil-barbitúrico y nitrato de plata en solución acuosa, precipita de modo prácticamente cuantitativo la sal de plata del ácido 1,3-dimetil-barbitúrico. 10,4 g (0,04 moles) de esta sal de plata son puestos en ebullición a reflujo durante 90 minutos con 40 g (0,2 moles) de 1,3-dibromopropano en 200 ml de benceno, son filtrados en frío y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es purificado sobre una columna con 350 g de gel de sílice neutro (Merck), tamaño de granos 0,05 - 0,2 mm. En calidad de agente eluyente sirve una mezcla de acetato de etilo/metanol/amoniaco concentrado 20:4:1. Se obtienen 5,4 g (25% de la teoría) de 1,3-dimetil-4-(γ -bromopropiloxi)-uracilo

382842



que, recristalizado en acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 113-115°C.

El 1,3,5-trimetil-4-cloro-uracilo utilizado como compuesto de partida en el ejemplo 15, puede ser preparado del siguiente modo:

5

A 92 ml de oxiclорuro de fósforo se añaden gota a gota bajo agitación 6,1 ml de ácido fosfórico al 89%, después de terminado el desprendimiento de gases, se añaden 34 g (0,2 moles) de ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico y se pone en ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Luego se separa por destilación en vacío el oxiclорuro de fósforo en exceso y se vierte el residuo sobre hielo, apareciendo calentamiento hasta aproximadamente 90-100°C. Los cristales precipitados al enfriar son filtrados con succión, y a partir del filtrado se aísla, por extracción con cloroformo, el resto del producto. Después de recristalizar en agua, se obtienen 23 g (61% de la teoría) de 1,3,5-trimetil-4-cloro-uracilo de punto de fusión 135°C.

10

15

De manera análoga, empleando el ácido 1,3-dimetil-5-n-butyl-barbitúrico, se obtiene el 1,3-dimetil-4-cloro-5-n-butyl-uracilo en un rendimiento de 45%, con un punto de fusión de 59-60°C, que es utilizado como compuesto de partida en el ejemplo 14.

20

El 1-n-butyl-4-clorouracilo utilizado en el ejemplo 25 como compuesto de partida puede ser preparado del siguiente modo:

25

A una solución de 23 g (1 mol) de sodio en 500 ml de etanol absoluto se añaden, a la temperatura ambiente, 35 g (0,3 moles) de butyl urea y 48 g (0,3 moles) de éster dietílico de ácido malónico.

382842

19



5 En un baño de aceite caliente a 120°C se separa por destilación el alcohol y se mantiene el residuo durante aproximadamente 16 horas a esta temperatura. El residuo enfriado es disuelto en aproximadamente 300 ml de agua, es agitado con carbón activo y es filtrado.

A partir del filtrado transparente, por acidificación con ácido clorhídrico concentrado, se obtienen 38 g (= 68% de la teoría) de ácido 1-butil-barbitúrico que, después de recristalizar en benceno tiene un punto de fusión de 107-108°C.

10 10 g (0,055 moles) de ácido 1-butilbarbitúrico son puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas con 110 ml de oxiclорuro de fósforo y 7,7 ml de ácido fosfórico al 89%. Después de separar por destilación el exceso de oxiclорuro de fósforo se mezcla el residuo con agua helada y cloroformo, La fase en cloroformo es separada, secada y concentrada por evaporación.

15 Se obtienen 8,2 g (= 73% de la teoría) de 1-butil-4-clorouracilo en forma de residuo, el cual - recristalizado en benceno - muestra un punto de fusión de 187-189°C.

20 El 1-ciclohexil-4-clorouracilo, utilizado en el ejemplo 24 como compuesto de partida, puede ser preparado del siguiente modo:

25 16 g (0,075 moles) de ácido 1-ciclohexil-barbitúrico son agitados a 70°C durante 16 horas con 150 ml de oxiclорuro de fósforo y 10,5 ml de ácido fosfórico al 89%. A continuación se separa por destilación en vacío a 70°C el oxiclорuro de fósforo en exceso. El residuo enfriado es mezclado bajo agitación

382842



5 con agua helada y cloroformo; la fase en cloroformo es concentra-
da por evaporación y el residuo es purificado por cromatografía
en columna. Como fase estacionaria sirve gel de sílice neutro
(Merck), tamaño de granos 0,02-0,5 mm, y en calidad de agente
eluyente sirve cloroformo/etanol 6:1. Se obtienen 12 g (70% de
la teoría) de 1-ciclohexil-4-clorouracilo que, después de re-
cristalizar en etanol, muestra un punto de fusión de 222-224°C.

10 El 1- ó 3-fenil-4-cloro-uracilo utilizado como com-
puesto de partida en los ejemplos 29 y 30 puede ser preparado
del siguiente modo:

15 41,0 g (0,2 moles) de ácido 1-fenil-barbitúrico son
puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas con 400 ml
de oxicloruro de fósforo y 28 ml de ácido fosfórico al 99%. Des-
pués de eliminar en vacío oxicloruro de fósforo en exceso se
trata con 1 litro de agua helada, se filtra con succión el pre-
cipitado cristalino y se lava con agua. El residuo es disuelto en
1 litro de solución saturada de bicarbonato de sodio y en 1 li-
tro de cloroformo, y las fases son separadas. A partir de la fa-
se en cloroformo se aíslan 11,8 g (26% de la teoría) de 3-fenil-
20 4-clorouracilo que, recristalizados en etanol, tienen un punto de
fusión de 256°C. La fase acuosa, después de añadir 1,5 litros de
cloroformo +10% de metanol, es acidificada con ácido clorhídri-
co 2 N. La cantidad del 1-fenil-4-clorouracilo extraído de este
modo es de 13,8 g (31% de la teoría). Se puede recristalizar en
25 etanol y tiene entonces un punto de fusión de 265°C.

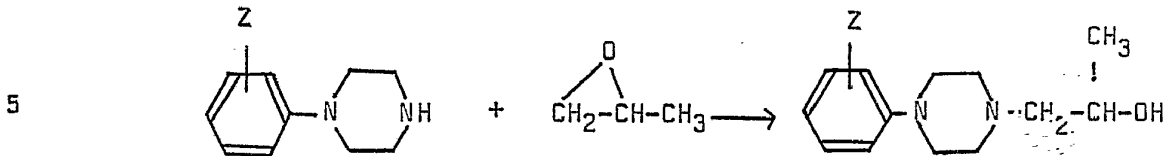
Los compuestos de partida de los ejemplos 35 hasta 38
se pueden preparar de manera conocida poniendo en ebullición la

382842

19



fenilpiperazina sustituida correspondientemente con óxido de propileno en metanol, por eliminación en vacío del medio de reacción y del disolvente volátiles y por recristalización.



10

Compuesto de partida del Ejemplo	Z	Punto de fusión	Rendimiento
35	o-OCH ₃	66°C	95%
36	H	72 - 74°C	98%
37	p-CH ₃	117 - 119°C	97%
38	p-Cl	134 - 136°C	55%

15 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacológicamente compatibles poseen las siguientes propiedades:

20 Ellos disminuyen la presión sanguínea, reducen la frecuencia o ritmo cardiaco, inhiben el reflejo de descarga del seno de la carótida, bloquean el efecto elevador de la presión sanguínea provocado por administración intravenosa de adrenalina y noradrenalina a la rata desespinalizada, actúan como sedantes y analgésicos, y poseen un efecto antihistamínico.

382842



1970

TABLA II

Influencia sobre la presión sanguínea y el ritmo cardiaco así como el reflejo de descarga del seno de la carótida del gato narcotizado.

Compuesto del Ejemplo	Disminución de la presión sanguínea en		Ritmo cardiaco	Inhibición del reflejo del seno de la carótida en	
	30% por mg/kg i.v.	50% por mg/kg i.v.		30% por mg/kg i.v.	50% por mg/kg i.v.
4	0,14	0,65	+	0,03	0,16
9	0,03	0,14	-	0,17	0,26
12	0,41	2,4	+		
16	0,21	1,0	-	0,60	2,0
18	0,15	> 0,5	-	0,13	1,1
20	0,03	0,15	-	0,06	0,15
Phentol- amina	0,1	0,7	-	0,1	0,5

La tabla II proporciona un cuadro general sobre la influencia de diversos piperaziniluracilos sobre la presión sanguínea, el ritmo cardiaco y el reflejo de descarga del seno de la carótida del gato narcotizado.

TABLA III

Influencia sobre la presión sanguínea y el ritmo cardiaco de la rata narcotizada así como sobre el efecto elevador de la presión sanguínea de 0,001 mg/kg i.v. de l-adrenalina y noradrenalina sobre la rata desespinalizada.

Compuesto del Ejemplo	DL ₅₀ (dosis letales medias) en el ratón mg/kg i.p.	Rata narcotizada Disminución de la presión sanguínea en 30% por mg/kg i.v.	Ritmo cardiaco Dismi- nuido	Aumen- tado	Rata desespinalizada Inhibición del 50% del efecto elevador de la presión después de administración i.v. de Adrenalina por mg/kg i.v.	Rata desespinalizada Inhibición del 50% del efecto elevador de la presión después de administración i.v. de Noradrenalina por mg/kg i.v.
1	200	2,9	-	-	1,45	-
3	430	1,4	+	-	2,1	1,9
4	400	0,71	+	-	0,36	
5	250	0,36	+	-	0,24	
9	400	> 3,4	-	-	0,15	> 2,5
11	120	0,38	+	-	1,0	2,5
12	70	1,0	+	-	0,45	
13	70	> 3,4	+	-	> 2,5	
14	140	0,13	+	-	0,045	1,2
15	130	0,36	+	-	0,028	2,8
16	600	1,6	-	+	0,17	
17	220	3,0	-	+	0,16	2,3
20	500	0,11	+	-	0,045	1,6
44	600	0,5	+	-	0,39	3,7
Phental- amina	200	0,63	-	+	0,047	0,18

382842

19 A60



382842



La tabla III muestra la influencia de diversos piperaziniluracilos sobre la presión sanguínea y el ritmo cardiaco de la rata narcotizada, así como sobre el efecto elevador de la presión sanguínea de 0,001 mg/kg i.v. de adrenalina y noradrenalina en la rata desespinalizada.

De las tablas II y III se desprende que la mayor parte de los piperaziniluracilos actúan más intensamente reduciendo la presión sanguínea y tienen una toxicidad más pequeña que la Phentolamina, que en los vasos inhibe específicamente el efecto excitador de la noradrenalina y de la adrenalina. La inhibición del reflejo del seno de la carótida provocada por los piperaziniluracilos aparece con menores dosis que la disminución espontánea de la presión sanguínea en el gato. Esto señala que los compuestos de acuerdo con el invento inhiben mecanismos centrales elevadores de la presión sanguínea del control de la circulación.

Los efectos amortiguadores centrales de los piperaziniluracilos en el ratón se pueden observar en la Tabla IV. Una comparación entre las dosis que influyen sobre la circulación y las que actúan amortiguando centralmente, muestra que la influencia sobre la circulación tiene lugar de modo preferente.

382842

382842

19



TABLA IV

Efectos centrales sobre el ratón

Compuesto del Ejemplo	a DP ₅₀ mg/kg i.p.	b DS ₅₀ mg/kg oral	% de inhibición de la movilidad en la rueda móvil por 12 mg/kg i. p.	c % de prolongación de la duración del sueño con hexoberbital por 15 mg/kg de i.p.	d
1	28	40	-	36	110
4	52	100	-	36	71
5	26	98	-	46	126
9	12	30	-	79	140
11	11	70	22	-	130
12	26	87	42	-	49
14	12	90	-	21	152
20	34	80	-	42	62
Clordiazep-oxido	38	8	-	30	324
Meprobamato	95	300	-	+28	18

382842

19



a = dosis con la que 50% de los ratones caen desde una barra rotatoria.

5 b = dosis en la que en promedio 50% de los ratones muestran los siguientes síntomas: inhibición de la motilidad espontánea, sedación, relajación de los músculos, pérdida de la capacidad de retención y de agarre en una red de tela metálica horizontal.

10 c = inhibición porcentual media de la actividad de movimiento de ratones, que habían sido tratados previamente con 5 mg/kg de sulfato de d-amfetamina (referido a la actividad de ratones, que recibieron solo sulfato de d-amfetamina) durante 180 minutos.

15 d = % de prolongación de la duración del sueño de ratones que recibieron 75 mg/kg de hexobarbital, referido a la duración del sueño de animales testigo.

A partir de las tablas V y VI se puede reconocer el efecto analgésico, medido en el retraso de la reacción con excitación térmica de la cola del ratón así como en el efecto antihistamínico.

20 Un ensayo clínico orientador, que se llevó a cabo con dosis orales de 10, 20, 40 y 60 mg con el compuesto del ejemplo 4 en dos pacientes hembras y tres pacientes machos, mostró una muy buena tolerancia, ninguna influencia sobre el sistema sensorial y una disminución estadísticamente significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica. Los diagramas 1 y 2 anejos muestran
25 que la disminución de la presión sanguínea puede ser aumentada en función de la dosis. La diferencia del efecto de 20 y 40 mg está comprobada estadísticamente.



De las investigaciones farmacológicas y clínicas se desprende que los piperaziniluracilos de la fórmula general I y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos son valiosos agentes terapéuticos preferiblemente para el tratamiento de la hipertonia.

5

TABLA V

10

15

Compuesto del Ejemplo	<u>Efecto analgésico en el ratón</u> Retraso de la reacción de defensa con excitación térmica de la cola del ratón en 25% por mg/kg oralmente
1	5,0
3	7,0
4	2,4
5	9,0
9	10,0
12	6,5
16	10,0
Aminofenazona	140,0

382842



TABLA VI

5 Compuesto del Ejemplo	<u>Efecto antihistamina</u> Inhibición de 50% del espasmo de histamina del intestino delgado del cobaya por g/ml
7	$2 \cdot 10^{-8}$
12	$3 \cdot 10^{-8}$
13	$1 \cdot 10^{-8}$
10 Piprinhidri- nato	$1,5 \cdot 10^{-8}$

Otro objeto del invento son, por consiguiente, medicamentos que están caracterizados porque contienen uno o varios de los compuestos de la fórmula general I o sus sales junto con un excipiente farmacéutico y eventualmente sustancias auxiliares usuales. Los medicamentos pueden estar presentes por ejemplo en la forma de grageas, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones para inyección o jarabes. Las dosis individuales ascienden, en el caso de administración oral, a 5 hasta 100 mg, preferiblemente a 20 hasta 60 mg, de sustancia activa; en el caso de administración intramuscular, ascienden a 1 hasta 50 mg, preferiblemente 10 hasta 20 mg, de sustancia activa; en el caso de administración intravenosa ascienden a 1 hasta 30 mg, preferiblemente a 5 hasta 15 mg, de sustancia activa. Las dosis individuales pueden ser administradas varias veces por día.



A continuación se indican 2 ejemplos de recetas para grageas y ampollas:

Grageas:

Componentes de la carga:

- 5 1.350,0 g de compuesto del ejemplo 4
- 1.125,0 g de fécula de maiz
- 1.372,5 g de lactosa
- 22,5 g de Aerosil
- 22,5 g de gelatina
- 10 135,0 g de talco
- 22,5 g de estearato de magnesio

Se mezclan el compuesto del ejemplo 4, la fécula de maiz, la lactosa y el Aerosil, se tamiza la mezcla y se granula conjuntamente con la gelatina en 750 ml de agua a través de un tamiz de 1,5 mm. Después del secado a 40°C se añaden a esto el talco y el estearato de magnesio, y se mezcla. La mezcla es comprimida para formar núcleos de grageas de 8 mm de diámetro y 180 mg de peso. Se gragean los nucleos de grageas con suspensión de grageado rápido hasta un peso de 220 mg. Las grageas contienen 60 mg de sustancia activa.

Ampollas:

Componentes de la carga:

- 10,0 g de compuesto del ejemplo 4
- 240,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 N
- 25 7,5 g de cloruro de sodio
- Agua hasta 1000 ml

382842



5 Se suspende el compuesto del ejemplo 4 en 500 ml de agua, se añade a esto el ácido clorhídrico, después de lo cual se disuelve la sustancia activa bajo agitación. Luego se añade a esto el cloruro de sodio y se completa con agua hasta 1 litro. La solución se filtra a través de una capa de filtro de membrana de poros finos (Seitz 1.121) y se carga el filtro en ampollas incoloras de 1 ml, que a continuación son esterilizadas durante 1 hora a 100°C. La solución para inyección tiene un valor de pH de 6,0.

382842

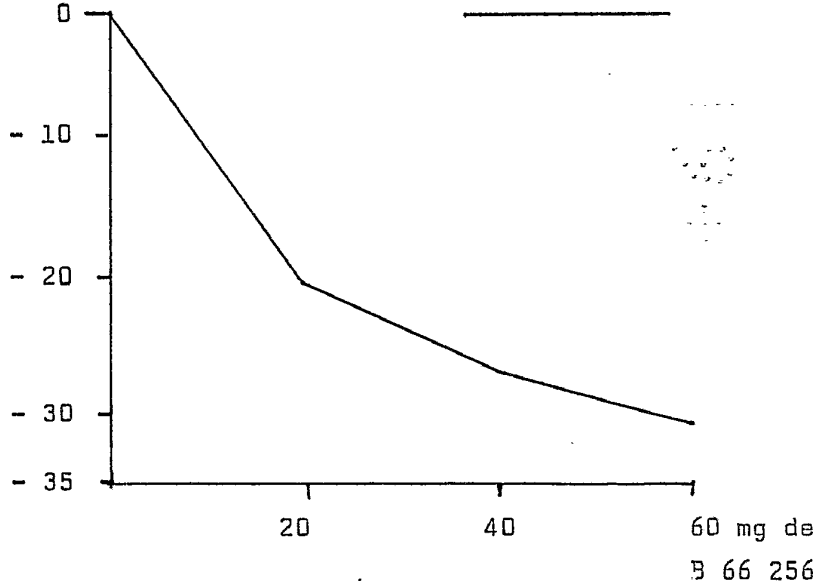
19



ΔRR_s
RR_s de parti
da media
171,9 mm de Hg

DIAGRAMA 1

5

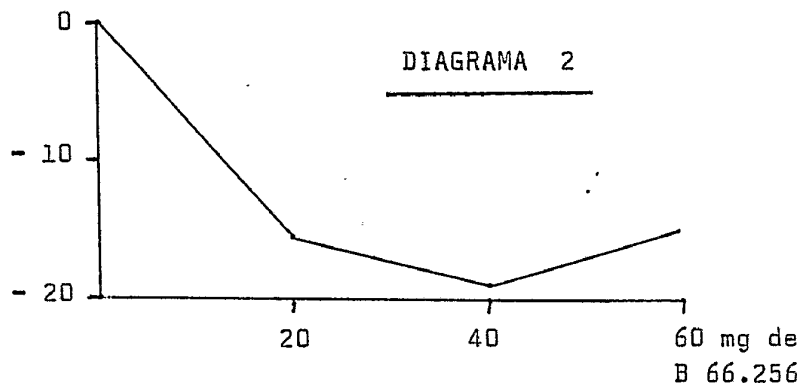


10

ΔRR_d
RR_d de parti
da media
95,3 mm de Hg

DIAGRAMA 2

15



El B 66.256 es 1.3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1 γ)-propilamino]-uracilo

20

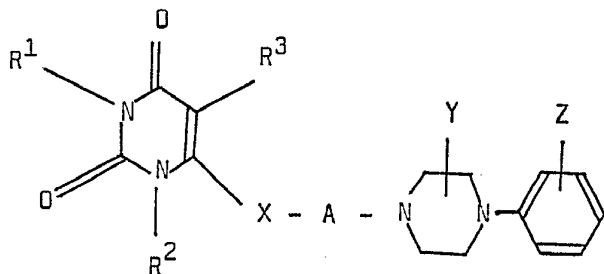
Modificación de la presión sanguínea bajo diferentes dosis de B 66.256 referido a la presión sanguínea de partida media de 171,9 mm de Hg sistólica y 95,3 mm de Hg diastólica.



N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención

1.- Procedimiento para la preparación de piperazinilal-
cohilamino-uracilos, -uraciléteres y -uraciltioéteres aril-sus-
tituidos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inor-
gánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles



en que R¹ y R² significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con hasta 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, saturados o insaturados, o un grupo cicloalcoholo o fenilo;

R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo saturado o insaturado de cadena recta o ramificada, un grupo aralcoholo, arilo o cicloalcoholo, un átomo de halógeno, un grupo nitró, nitroso, amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, acilo, formilo, etoxicarbonilamino, el grupo -CONHR⁴, representando R⁴ un radical alcoholo con hasta 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido, o un grupo tiocionato;

X significa el grupo NR⁵, representando R⁵ un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con hasta 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, o un átomo de oxígeno o de azufre;

A significa un grupo alcoholeno de cadena recta o rami-

382842



ficada, saturado o insaturado;

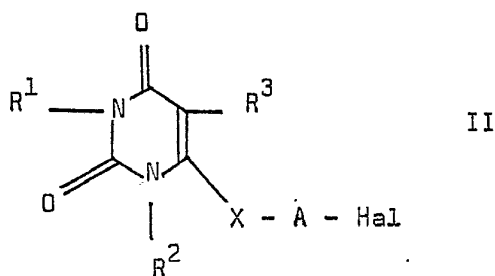
Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con hasta 6 átomos de carbono;

5

Z significa un átomo de hidrógeno, o uno o varios grupos alcohilo, alcoxi o mercaptoalcohilo en cada caso con hasta 6 átomos de carbono o grupos trifluorometilo o átomos de halogeno; caracterizado porque

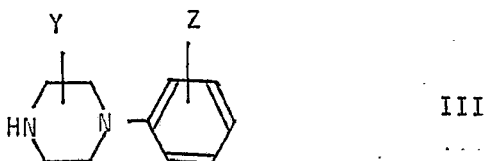
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

10



15

en que R¹, R², R³, X y A tienen los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, con fenilpiperazinas de la fórmula general III o sus sales

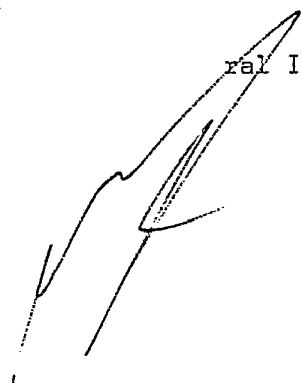


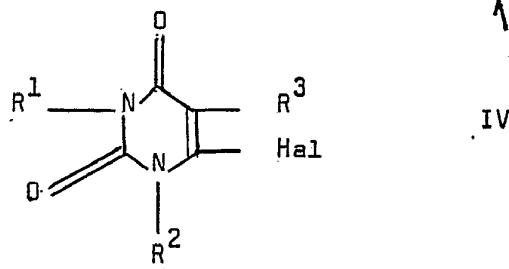
20

en que Y y Z tienen los significados ya indicados,

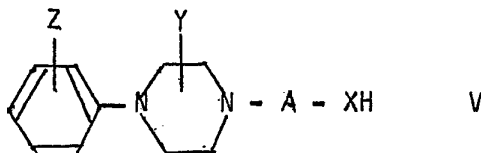
b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

ral IV



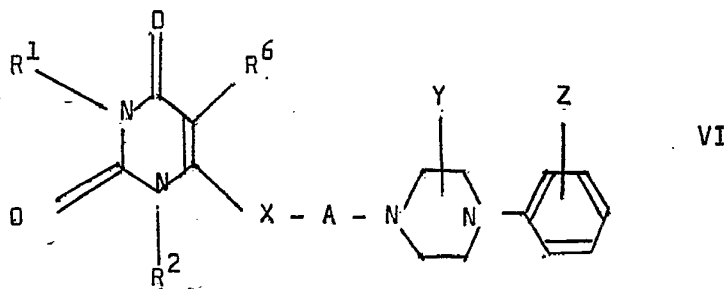


5 en que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados más arriba y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, con compuestos de la fórmula general V



10 en que Z, Y, A y X tienen los significados ya indicados, con la condición de que cuando X es un átomo de oxígeno, se utiliza para la reacción un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula V, en la que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de metal alcalino y cuando X representa un átomo de azufre se utiliza para la reacción preferiblemente uno de tales derivados
15 de metal alcalino; o

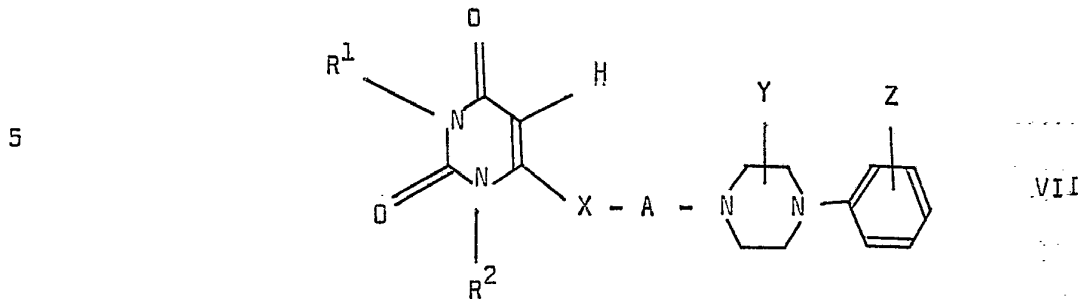
c) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula general VI



20 en que R^1 , R^2 , X, A, Y y Z tienen los significados indicados más arriba y R^6 representa un átomo de halógeno o un grupo nitroso, amino, alcoholamino, dialcoholamino, acilamino, acilo, formilo, etoxi-
25 carbonilamino, el grupo $-CONHR^4$, representando R^4 un radical alcohilo con hasta cuatro átomos de carbono o un radi-



cal fenilo eventualmente sustituido, o significa un grupo tio-
cianato, en compuestos de la fórmula general VII



10 en que R¹, R², X, A, Y y Z tienen los significados mencionados,
se introducen en la posición 5 de manera de por si conocida el
sustituyente R⁶; y se transforman los compuestos de la fórmula
general I y/o VI obtenidos eventualmente en caso deseado en sa-
les con ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente compa-
tibles.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque en la reacción c) la introducción del sustituyente
R⁶ se lleva a cabo del siguiente modo:

- 20
- el átomo de halógeno, por halogenación de los compues-
tos de la fórmula general VII, especialmente por reacción
con halógeno elemental;
 - el grupo alcoholamino por reacción del átomo de halóge-
no precedentemente introducido con alcoholaminas;
 - el grupo dialcoholamino por reacción del átomo de haló-
geno precedentemente introducido con dialcoholaminas;
 - el grupo acilo por acilación de los compuestos de la
fórmula general VII con agentes de acilación, por ejemplo
anhídridos de ácidos carboxílicos o halogenuros de ácidos
- 25

382842



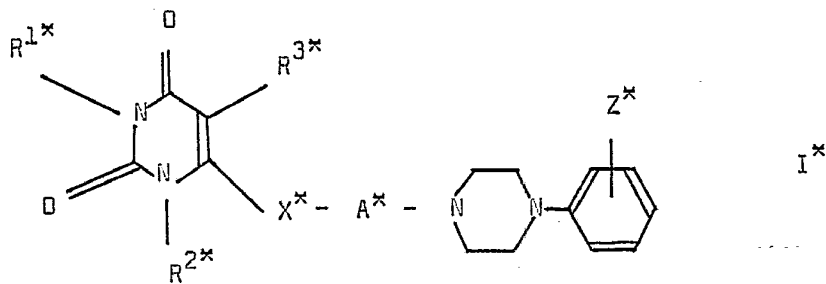
- carboxílicos alifáticos o aromáticos;
- el grupo $-CONHR^4$ por reacción de los compuestos de la fórmula general VII con correspondientes isocianatos;
 - el grupo nitroso por nitrosación de los compuestos de la fórmula general VII;
 - el grupo amino por reducción del grupo nitroso introducido tal como precedentemente con ditionito;
 - el grupo acilamino por acilación del grupo amino obtenido como precedentemente con agentes de acilación, tales como por ejemplo anhídridos de ácidos carboxílicos ó halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos;
 - el grupo etoxicarbonilamino por reacción del grupo amino obtenido como precedentemente con ésteres de ácido clorofórmico;
 - el grupo formilo por reacción de los compuestos de la fórmula general VII con anhídrido de ácido acético y de ácido fórmico;
 - el grupo tiocianato por tiocianación de los compuestos de la fórmula general VII mediante tiocianato de amonio y bromo.

3.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la obtención de compuestos de la fórmula general I^x y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles

382842



5



en que R^{1x} y R^{2x} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholo o fenilo,

10

R^{3x} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo alcoholamino con hasta 3 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino con hasta 6 átomos de carbono, un grupo acilamino con hasta 4 átomos de carbono, un grupo formilo, un grupo etoxicarbonilamino o un grupo tiocionato,

15

X^x significa un grupo $-NH$, un grupo $-NC_2H_5$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

20

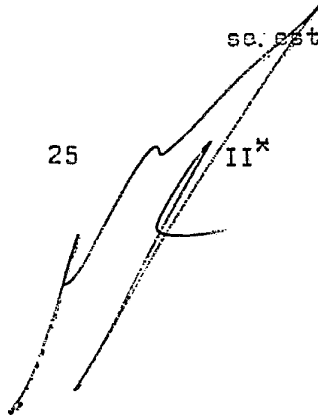
A^x significa un grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-$, un grupo $-CH(CH_3)-CH_2-$ o un grupo $-CH_2-CH(CH_3)$, estando unido X^x siempre en el lado izquierdo, y

Z^x significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, uno o dos grupos metoxi, un grupo etoxi o un átomo de cloro; se establece que:

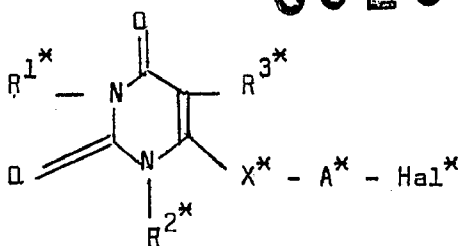
25

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

II*

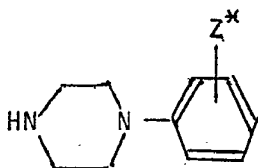


382842



II*

5 en que R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , X^* y A^* tienen los significados indicados y Hal^* significa un átomo de cloro o de bromo, con fenilpiperazinas de la fórmula general III* o sus sales

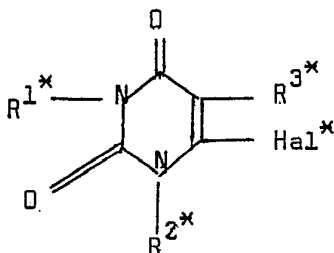


III*

10. en que Z^* tiene los significados ya mencionados;

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

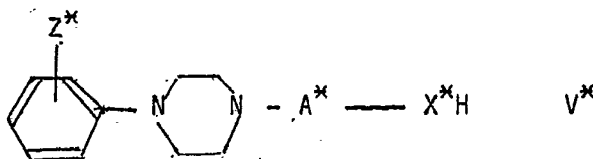
IV*



IV*

15

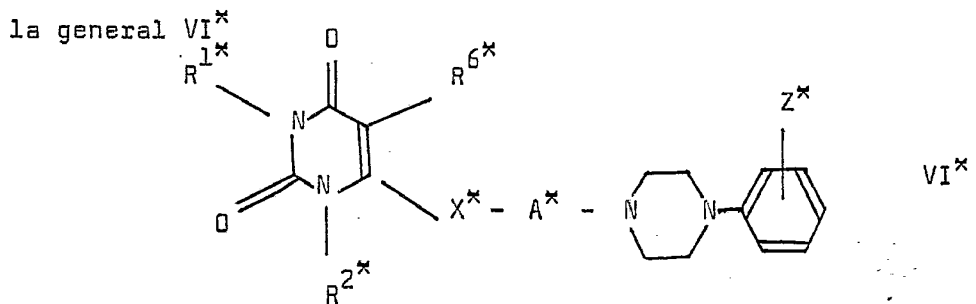
en que R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , tienen los significados ya indicados y Hal^* significa un átomo de cloro o de bromo, con compuestos de la fórmula general V*



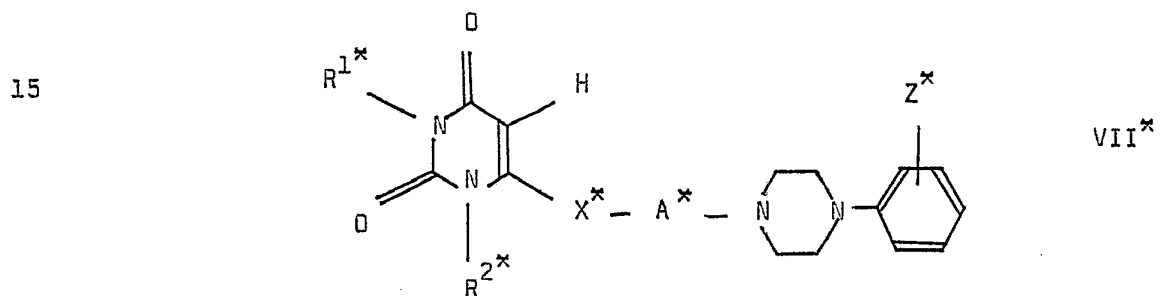
20

25 en que Z^* , A^* y X^* tienen los significados ya citados, con la condición de que cuando X es un átomo de oxígeno, se utiliza para la reacción un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula V*, en la que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de metal alcalino, y cuando X representa un átomo de azufre se utiliza para la reacción preferiblemente uno de tales derivados de metal alcalino; o

c) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula



10 en que R^{1x}, R^{2x}, X^x, A^x y Z^x tienen los significados indicados y R^{6x} significa un átomo de halógeno, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo alcoholamino con hasta 3 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino con hasta 6 átomos de carbono, un grupo acilamino con hasta 4 átomos de carbono, un grupo formilo, un grupo etoxicarbonilamino o un grupo tiocianato, en compuestos de la fórmula general VII^x



20 en que R^{1x}, R^{2x}, X^x, A^x y Z^x tienen los significados ya citados, se introduce de manera de por sí conocida en la posición 5 el sustituyente R^{6x}; y los compuestos obtenidos de la fórmula general I^x y/o VI^x son transformados en caso deseado en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente compati-

25 bles.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracteri-



zado porque en el caso de la reacción c), la introducción del sustituyente R^{6^*} se lleva a cabo del siguiente modo:

- 5 - el átomo de halógeno por halogenación de los compuestos de la fórmula general VII^{*}, especialmente por reacción con halógeno elemental;
- el grupo alcoholamino por reacción del átomo del halógeno precedentemente introducido con alcoholaminas;
- el grupo dialcoholamino por reacción del átomo de halógeno precedentemente introducido con dialcoholaminas;
- 10 - el grupo nitroso por nitrosación de los compuestos de la fórmula general VII^{*};
- el grupo amino por reducción del grupo nitroso introducido como precedentemente con ditionito;
- el grupo acilamino por acilación del grupo amino obtenido
15 como precedentemente con agentes de acilación, por ejemplo anhídridos de ácidos carboxílicos o halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos;
- el grupo etoxicarbonilamino por reacción del grupo amino obtenido como precedentemente con ésteres de ácido clorofórmico;
20
- el grupo formilo por reacción de los compuestos de la fórmula general VII^{*} con anhídrido de ácido acético y ácido fórmico;
- el grupo tiocianato por tiocianación de los compuestos de
25 la fórmula general VII^{*} mediante tiocianato de amonio y bromo.

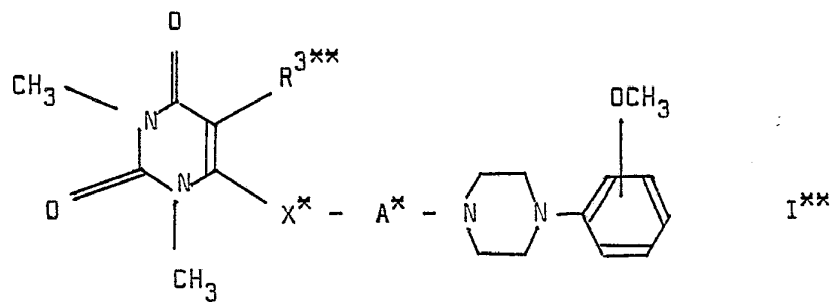
5.-Procedimiento según las reivindicaciones anterior-

382842



res, caracterizado porque para la obtención de compuestos de la fórmula general I^{**} y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente compatibles

5



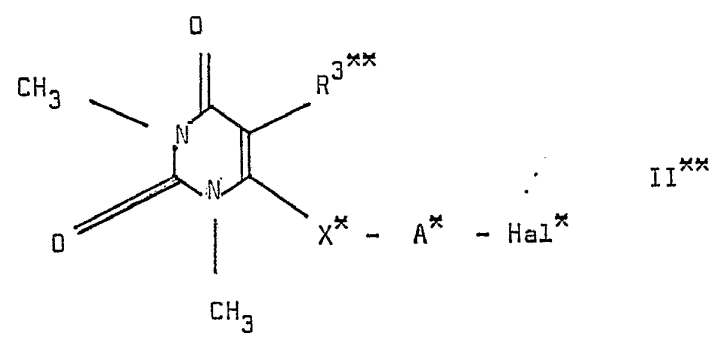
10

en que X^{*} y A^{*} tienen los significados indicados en la reivindicación 3, R^{3**} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol saturado de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono, un átomo de bromo, un grupo amino o un grupo dietilamino, y el grupo -OCH₃ está especialmente en posición orto, se establece que:

15

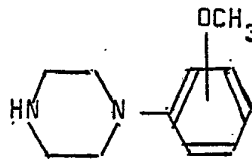
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II^{**}

20



25

en que X^{*} y A^{*} tienen los significados indicados anteriormente, Hal^{*} tiene el significado indicado en la reivindicación 3 y R^{3**} tiene el significado mencionado más arriba, con fenilpiperazinas de la fórmula general III^{**} o de sus sales

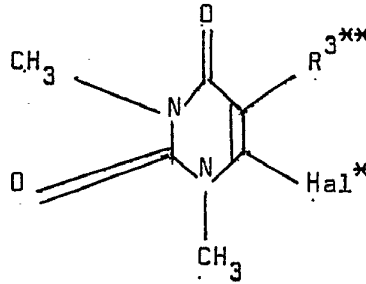


III**

en que el grupo OCH₃ está especialmente en posición orto;

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula IV**

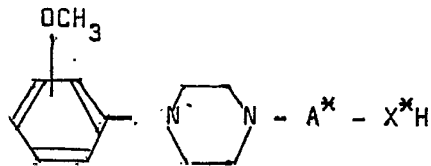
5



IV**

10

en que Hal* tiene el significado indicado en la reivindicación 3 y R^{3**} tiene el significado ya indicado, con compuestos de la fórmula general V**



V**

15

en que A* y X* tienen los significados ya mencionados y el grupo -OCH₃ está especialmente en posición orto, con la condición de que cuando X es un átomo de oxígeno, se utiliza para la reacción un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula V**, en la que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de metal alcalino y, cuando X representa un átomo de azufre se utiliza para la reacción preferiblemente uno de tales derivados de metal alcalino:

20

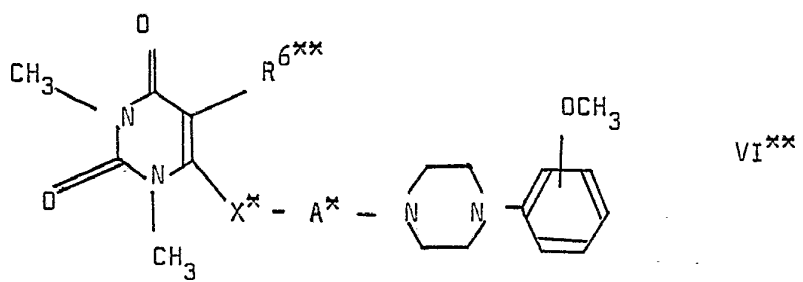
c) en el caso de la preparación de compuestos de la fórmula general VI**

[Handwritten signature or scribble in the bottom left corner]

382842

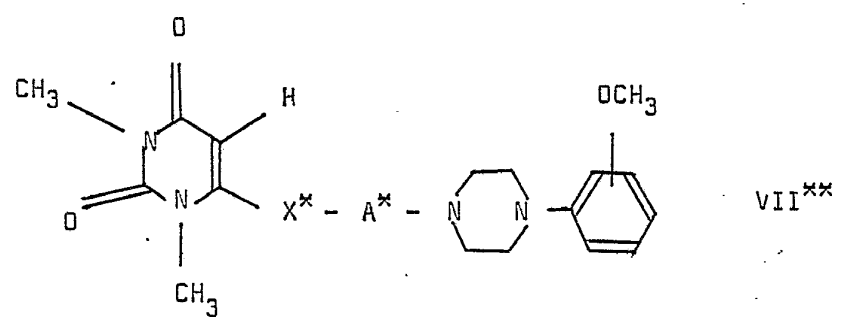


5



en que X^{*} y A^{*} tienen los significados indicados, R^{6**} significa un átomo de bromo, un grupo amino o un grupo dietilamino y el grupo -OCH₃ está especialmente en posición orto, en compuestos de la fórmula general VII**

10



15

en que X^{*} y A^{*} tienen los mismos significados indicados y el grupo -OCH₃ se encuentra especialmente en posición orto, se introduce de manera de por si conocida el sustituyente R^{6**} en la posición 5;

20

y los compuestos obtenidos de la fórmula general I** y/o VI** se transforman en caso deseado en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente compatibles.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque en la reacción c) la introducción del sustituyente R^{6**} se lleva a cabo del siguiente modo:

25

-el átomo de bromo por bromación de los compuestos de la

382842



fórmula general VII^{**}, especialmente por reacción con bromo elemental;

- el grupo dietilamino por reacción de un compuesto de la fórmula general VII^{**}, que está halogenado en posición 5 del núcleo uracilo, con dietilamina;
- el grupo amino por reducción del compuesto de la fórmula general VII^{**}, que está nitrosado en posición 5 del núcleo uracilo, con ditionito.

7.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para la obtención de 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]propilamino)-uracilo y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacológicamente compatibles, se establece que:

- a) se hacen reaccionar 1,3-dimetil-4-(γ -halógeno-propilamino)-uracilos con orto-metoxifenilpiperazina o sus sales; o
- b) se hacen reaccionar 1,3-dimetil-4-halogenouracilos con N-(orto-metoxifenil)-N'-(3-aminopropil)-piperazina; y se transforma el 1,3-dimetil-4-(γ -[4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)]propilamino)-uracilo obtenido, en caso deseado, en sus sales con ácidos inorgánicos farmacológicamente compatibles, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos farmacológicamente compatibles.

8.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 3, 5 y 7, caracterizado porque se llevan a cabo las reacciones a) y b) a temperatura elevada.

382842



1970

9.- Procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción entre aproximadamente 50 y 150°C.

5 10.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 8 y 9, caracterizado porque se llevan a cabo las reacciones a) y b) en un disolvente inerte.

11.- Procedimiento, según la reivindicación 10, caracterizado porque en calidad de disolvente inerte se utiliza cloroformo, benceno, tolueno y/o xileno.

10 12.- Procedimiento, según las reivindicaciones 10 ó 11, caracterizado porque a la mezcla de reacción se añade una cantidad equivalente de base auxiliar, tal como trietilamina, o se utiliza un exceso de compuesto de la fórmula general III, V, III*, V*, III** ó V**, o de N-(orto-metoxifenil)-piperazina o
15 de N-(orto-metoxifenil)-N'-(3-aminopropil)-piperazina.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado porque se llevan a cabo las reacciones en ausencia de un disolvente inerte en un exceso de base auxiliar, tal como trietilamina.

20 14.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIPERAZINILALCOHILAMINO-URACILOS, -URACILETERES y -URACILTIOETERES ARIL-SUSTITUIDOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de setenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 AGO. 1970

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
P.P.