

383799

383799

SECRETARIA
CLASE COI A61
SUBCLASE D K

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5252/II

3700/RO/PV.



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
PIRIMIDINA.-

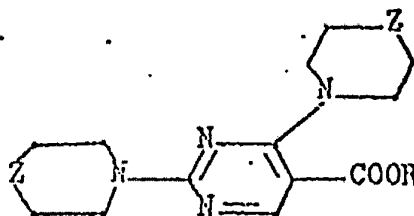
Solicitante: Dr. A. WANDER A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con
nuevos derivados de pirimidina de fórmula I,

19



I



en donde Z significa oxígeno o azufre, y

R significa alquilo, alquilo sustituido por halógeno
 conteniendo hasta 4 substituyentes de halógeno,
 alqueniilo, alcoxialquilo, ciclcalkilo o
 cicloalquilalquilo,

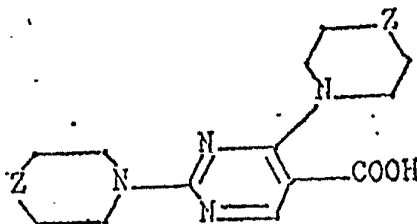
5

teniendo cada significado hasta 9 átomos de carbono,
 sus sales de adición de ácido y composiciones farmacéuticas de los
 mismos, así como con procedimientos para la producción de tales com-
 puestos. El halógeno en los significados de alquilo sustituido por
 10 halógeno precedentes y siguientes de preferencia es bromo, cloro o
 flúor.

De acuerdo con la invención

puede producirse un compuesto de fórmula I

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,



III

15

en donde Z tiene el significado arriba indicado,
 o un derivado de ácido reactivo o una sal metálica del
 mismo, con un compuesto de fórmula VI,

ROH 19



VI

en donde R tiene el significado arriba indicado,
o un derivado reactivo o un alcoholato del mismo.

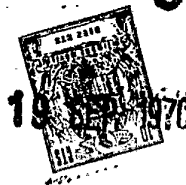
Los radicales alquilo o alquenilo indicados como sub-
stituyentes en los compuestos arriba indicados pueden ser de cadena
5 recta o ramificados.

La producción de compuestos de fórmula I puede efectuarse
como sigue:

Los compuestos de fórmula III se hacen reaccionar
ventajosamente en la forma de derivados de ácido reactivos, por
10 ejemplo haluros, especialmente cloruros, con compuestos de fórmula
VI, de preferencia en un disolvente orgánico que sea inerte
bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, cloroformo
o tolueno, mediante calentamiento hasta la temperatura de ebullición
de la mezcla de la reacción durante 1 a 10 horas. La reacción se
15 efectúa preferentemente al punto de ebullición durante 3 horas. La
reacción también puede efectuarse sin disolvente bajo las condiciones
de tiempo y temperatura arriba indicadas, pero en este caso es
ventajoso usar un exceso del alcohol.

Otra variante del procedimiento consiste en hacer
20 reaccionar un haluro de ácido, especialmente un cloruro de ácido, de
un compuesto de fórmula III, con un alcoholato de metal,
especialmente un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo un
alcoholato de sodio de un alcohol de fórmula VI. En este caso

383799



la reacción también se efectúa ventajosamente en uno de los disolventes orgánicos arriba mencionados que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, bajo las condiciones de tiempo y temperatura arriba indicadas.

5 De acuerdo con una tercera variante del procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I se hace reaccionar una sal de metal, especialmente una sal de plata, de un compuesto de fórmula III con un derivado reactivo de un compuesto de fórmula VI, por ejemplo con el haluro correspondiente, especialmente
10 cloruro, o tosilato. En este caso la reacción también se efectúa ventajosamente en uno de los disolventes orgánicos arriba mencionados que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, bajo las condiciones de tiempo y temperatura arriba indicadas.

Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo
15 con la invención, pueden aislarse de la mezcla de reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante extracción, evaporación de la solución o formación de sales, y pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante re-
cristalización o, si es posible, mediante destilación. Los compuestos
20 de fórmula I pueden liberarse de las sales resultantes en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con soluciones acuosas de hidróxido de metal alcalino. Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo con la invención, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con
25 ácidos inorgánicos u orgánicos, adecuados.



Los compuestos de fórmula III, usados como materiales
iniciales, pueden, por ejemplo, obtenerse haciendo reaccionar
2,4-dicloro-5-carboxi-pirimidina con morfolina o tiomorfolina.
en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o benceno, durante
5 entre 3 y 15 horas a una temperatura entre temperatura ambiente y
la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferente-
mente durante 8 horas a la temperatura de ebullición de la mezcla de
la reacción, convenientemente en presencia de un agente ligador
de ácidos, por ejemplo trietilamina. La 2,4-dicloro-5-carboxi-
10 pirimidina puede obtenerse tratando cloruro de ácido 2,4-dicloro-
uracil-5-carboxílico con éter mojado.

Los compuestos de fórmula ^{general}VI obtenidos de acuerdo con la in-
vención son compuestos básicos que a temperatura ambiente son a veces
sólidos o cristalinos y a veces líquidos; mediante reacción con ácidos
15 orgánicos o inorgánicos adecuados pueden convertirse en sales de
adición de ácido. Ácidos orgánicos adecuados para la formación de
sales son especialmente el ácido metanosulfónico y el ácido pícrico, y
ácidos inorgánicos adecuados son los ácidos halohídricos, ácido
nitríco y ácido fosfórico.

383799

- 6 -

19 SEP



500-5252/II

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido se caracterizan por propiedades farmacodinámicas. En ensayos con animales, por ejemplo ratones, ratas y perros, exhiben un efecto narcótico e hipnótico. La Tabla siguiente da una comparación de los efectos de los compuestos de la invención y el pentobarbital de sodio, conocido como el narcótico de mayor eficacia. El efecto hipnótico o narcótico se mide por la dosis i.v. (DE_{50}) a la cual el 50 % de los ratones de ensayo caen en una posición lateral. La Tabla indica además la toxicidad intravenosa en ratones como DL_{50} .

T a b l a

Compuesto	Posición lateral DE_{50} mg/kg i.v. (ratón)	Toxicidad DL_{50} mg/kg i.v. (ratón)
2,4-bis-Morfolino-5-carbometoxi-pirimidina	22	>100
2,4-bis-Morfolino-5-carbetoxi-pirimidina	17,5	155
2,4-bis-Morfolino-5-carbisopropoxi-pirimidina	10	59
2,4-bis-Morfolino-5-carbobutoxi-pirimidina	8	76
2,4-bis-Morfolino-5-carbobutoxi sec.-pirimidina	9,6	35
2,4-bis-Morfolino-5-carbisobutoxi-pirimidina	4	59
2,4-bis-Morfolino-5-carbisopentoxi-pirimidina	5,1	59
2,4-bis-Morfolino-5-carbopentoxi terc.-pirimidina	7,6	50
2,4-bis-Morfolino-5-carbopentoxi-pirimidina	8,3	43

383799

- 7 -



500-5257II

Compuesto	Posición lateral DE ₅₀ mg/kg i.v. (ratón)	Toxicidad DL ₅₀ mg/kg i.v. (ratón)
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (pentil(5)oxi)-pirimidina	10	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (2-etil-butoxi)-pirimidina	~8	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (2-metil-butoxi)-pirimidina	~9	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbaliloxi- pirimidina	10	100
2,4-bis-Morfolino-5- carbischutilenoxi-pirimidina	~9	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (2,3-dibromo-2-metil-propoxi)- pirimidina	10	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (2-etoxi-etoxi)-pirimidina	18	220
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- (2n-butoxi-etoxi)-pirimidina	11	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- ciclohexoxi-pirimidina	9	87
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- ciclopentoxi-pirimidina	13	>50
2,4-bis-Morfolino-5-carbo- cicloheptoxi-pirimidina	8	>50
2,4-bis-Morfolino-5-ciclohexil- metilenoxi-carbonil-pirimidina	8	>50
Pentobarbital de sodio	33	80

383799



1970

- 8 -

500-5252/II

La Tabla muestra que los compuestos de la invención son eficaces a dosis considerablemente inferiores a las del pentobarbital de sodio, y que además poseen una envergadura terapéutica mayor (cuociente entre la DL_{50} y la DE_{50}).

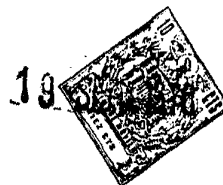
5 El uso de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido está indicado como soporíferos y narcóticos.

Una dosificación adecuada de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables ha de aplicarse para la obtención del efecto deseado es entre 125 y 1500 mg, de preferencia 125 a 500 mg.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden usarse en forma de preparaciones farmacéuticas, las que aparte del agente activo pueden contener materiales de soporte, sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, para aplicación entérica o parentérica. Son ejemplos de tales preparaciones farmacéuticas las

15 tabletas, grageas y soluciones inyectables.

En el siguiente, Ejemplo, no limitativo, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.



EJEMPLO: 2,4-bis-Morfolino-5-carbisobutoxi-pirimidina.

10 g de clorhidrato de 2,4-bis-morfolino-5-carboxi-
pirimidina se hierven durante 2 horas y media con 80 cc de cloruro
de tionilo. Después de separar el cloruro de tionilo mediante
5 destilación, se añade benceno secado 2 veces, en porciones de 40 cc,
y la mezcla se evapora cada vez hasta sequedad. El residuo se recoge
en una mezcla de 20 cc de isobutanol y 50 cc de cloroformo absoluto
y se calienta al reflujo durante 3 horas. El residuo obtenido después
de la evaporación del disolvente se disuelve en una pequeña
10 cantidad de agua, se neutraliza con una solución de sosa cáustica
5 normal mientras se enfría y se extrae perfectamente con cloro-
de formo. La fase/cloroformo se seca con sulfato de sodio y se concentra,
mediante evaporación en vacío. El residuo se cristaliza de éter de
petróleo, con lo cual se obtiene 2,4-bis-morfolino-5-carbisobutoxi-
15 pirimidina con un P.F. de 64-68°.

El clorhidrato de 2,4-bis-morfolino-5-carboxi-pirimidina,
usado como material inicial en este Ejemplo, puede producirse como
sigue:

20 g de cloruro del ácido 2,4-dicloro-uracil-5-
20 carboxílico se disuelven en 120 cc de éter dietílico y se
añaden 20 cc de agua. La mezcla de la reacción se agita a 30-35°
durante 1 hora, después de lo cual la fase de éter se separa, se seca
con sulfato de sodio, se filtra y se concentra mediante evaporación
en vacío a 40°. El residuo aceitoso resultante se vuelve cristalino al

383799

- 10 -



500-5252/II

enfriar y tiene un P.F. de 97-101°. 17,3 g del clorhidrato de
2,4-dicloro-5-carboxi-pirimidina arriba obtenido se suspenden en una
mezcla de 100 cc de benceno y 20 cc de éter dietílico y se añade por
gotas una mezcla de 18,2 g de morfolina y 18,8 g de trietilamina
5 mientras se agita y se enfría con hielo. La mezcla de la reacción se
deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas, se calienta
hasta 80° durante 1 hora y se filtra mientras está caliente. El re-
siduo sólido se extrae mediante ebullición con 70 cc de butanol
durante corto tiempo. Los filtrados combinados se concentran mediante
10 evaporación en vacío a 50°. El residuo aceitoso se disuelve en 30 cc
de metanol y se añade ácido clorhídrico etéreo mientras se enfría con
hielo. El clorhidrato de 2,4-bis-morfolino-4-carboxi-pirimidina que
cristaliza al enfriar se separa mediante filtración y se cristaliza
de una mezcla de metanol y una pequeña cantidad de éter. El producto
15 resultante tiene un punto de fusión doble de 165-170°/225-232°.

383799

- 11 -

19 SEP 1970
500-5252/II



Los siguientes compuestos pueden prepararse en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo:

- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-bromo-2-metil-propoxi)-pirimidina;
P.F. 86-94°.
- 5 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2,3-dibromo-2-metil-propoxi)-pirimidina;
P.F. 102-110°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbisobutilenoxi-pirimidina; P.F. 69-70°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbisopropoxi-pirimidina; P.F. de picrato
170-172°.
- 10 2,4-bis-Morfolino-5-carbobutoxi-pirimidina; P.F. de picrato 163-166°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-butoxi sec.-pirimidina; P.F. de picrato
158-160°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-pentoxi terc.-pirimidina; P.F. de
picrato 163-166°.
- 15 2,4-bis-Morfolino-5-carbohexoxi-pirimidina; P.F. de picrato 121-125°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbisopentoxi-pirimidina; P.F. de picrato 160-164°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbetoxi-pirimidina; 92-94°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbometoxi-pirimidina; P.F. 117-120°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbopropoxi-pirimidina; P.F. 68-75°.
- 20 2,4-bis-Morfolino-5-carbopentoxi-pirimidina; P.F. de picrato 156-159°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-butoxi terc.-pirimidina; P.F. de picrato
188-191°.

383799

- 12 -

500-5252/II

- 2,4-bis-Morfolino-5-carbonoxi-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carboheptoxi-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.
- 5 2,4-bis-Morfolino-5-carboctoxi-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbociclohexoxi-pirimidina; P.F. 91-96°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbaliloxi-pirimidina; P.F. 81,5-83,5°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbociclopentoxi-pirimidina; P.F. de
10 metanosulfonato 167-168°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbocicloheptoxi-pirimidina; P.F. 90-94°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(pentil(3)oxi)-pirimidina; P.F. de picrato
167-169°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-ciclohexil-metilenoxi-carbonil-pirimidina;
15 P.F. 95-99°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbobuten(2)oxi-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-metil-butoxi)-pirimidina; P.F. 90-94°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-etil-butoxi)-pirimidina; P.F. 113-116°.
- 20 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2,2-dimetil-propoxi)-pirimidina; P.F. de picrato 162-164°.
- 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(1,3-dicloro-isopropoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.
- 2,4-bis-Tiomorfolino-5-carbisobutoxi-pirimidina; P.F. 96-98°.
- 25 2,4-bis-Tiomorfolino-5-carbociclohexoxi-pirimidina; P.F. 116-122°.





2,4-bis-Tiomorfolino-5-carbisopentoxi-pirimidina; P.F. 77-82°.

2,4-bis-Tiomorfolino-5-carbobutoxi-pirimidina; P.F. 63-69°

2,4-bis-Morfolino-5-(2-etoxi-etoxi-carbonil)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

5 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-metoxi-etoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-isopropiloxi-etoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

10 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(3-metoxi-butoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2n-butoxi-etoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(1,3-dimetil-5-metoxi-butoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

15 2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(2-hexoxi-etoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

2,4-bis-Morfolino-5-carbo-(1-metil-2-metoxi-etoxi)-pirimidina, obtenida en forma de un aceite, el que no puede destilarse.

Descripción de una composición para tabletas.

20 La producción de tabletas puede efectuarse mezclando los productos de la presente invención, por ejemplo, con lactosa, y granulando con agua, aceite de parafina, solución de alginato de sodio al 0,5 % o solución de gelatina al 5 %. El granulado seco se comprime en tabletas en presencia de los auxiliares usuales para la

25 elaboración de tabletas, por ejemplo talco, almidón de maíz, ácido silícico coloidal o estearato de magnesio.

383799

- 14 -

79



500-5252/II

De este modo es posible obtener, por ejemplo, tabletas

con la composición siguiente:

2,4-bis-Morfolino-5-carbisobutoxi-pirimidina	250 mg
lactosa	100 mg
5 gelatina	2 mg
almidón de maíz	30 mg
talco	15 mg
estearato de magnesio	3 mg

Las tabletas están provistas de una ranura de partición.

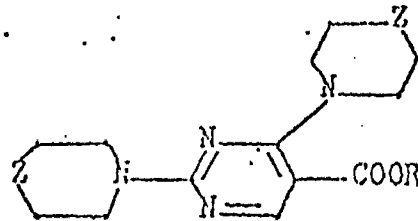
10.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patentes presentadas en Suiza con fecha y número siguientes: 20. 8 de noviembre de 1968, nº 16679/68; de 28 de febrero de 1969, nº 3039/69 y 5 de agosto de 1969, nº 11857/69; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento 25. para la obtención de derivados de pirimidina; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirimidina, de fórmula I,

ME



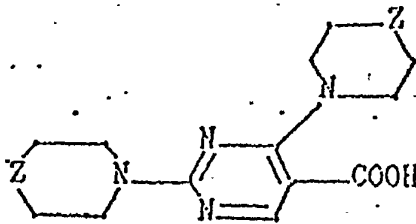
I

5.

en donde Z significa oxígeno ó azufre, y R significa alquilo, alquilo sustituido por halógeno conteniendo hasta 4 sustituyentes de halógeno, alquenoilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, teniendo cada significado hasta 9 átomos

10.

de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III,



III

15.

en donde Z tiene el significado arriba indicado, o un derivado de ácido reactivo o una sal metálica del mismo, con un compuesto de fórmula VI,

20.

ROH

VI

en donde R tiene el significado arriba indicado, o un derivado reactivo o un alconolato del mismo,

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se usa en la forma de un haluro.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirimidina; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

M E

383799



Esta Memoria consta de 16 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

19, SEP. 1970

Dr. A. WANDER A.G.,

A. GOMEZ ACEBO Y MOL:
Firmado: F. Hernández Re-

CME

