

384502



1970

SECCION TECNICA
REGISTRACION I. P. C.
CLAS: AG
SUBCLASE: K

384502

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street,

INDIANAPOLIS, Indiana, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE COMPUESTOS DE 3-(2-PIRIMIDIL)UREA
1-SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 867.079 del 16-10-69

ES.

-1-

BAD ORIGINAL

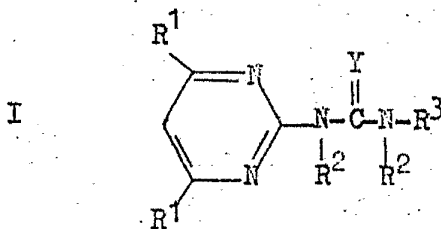
384502



1

El presente se refiere a agentes inmunosupresores y agentes antiviricos que son 3-(2-pirimidil)ureas 1-sustituídas de fórmula:

5



donde

10

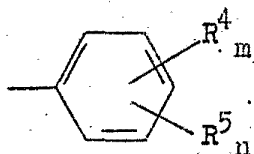
cada R¹ es independientemente hidrógeno, cloro o alquilo inferior C₁-C₃;

cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₄;

Y es S u O;

15

R³ representa ciclo-alquilo C₅-C₈, naftilo, fenilo o fenilo sustituido de fórmula:



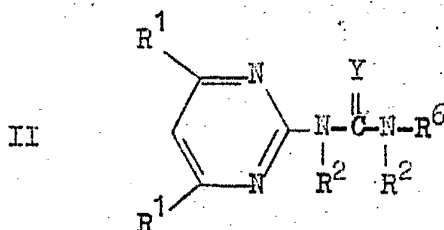
20

donde R⁴ representa independientemente halógeno, alquilo inferior C₁-C₃ o alcoxi inferior C₁-C₃; R⁵ representa ciano, trifluorometilo o nitro; m representa un número entero de 0 a 1, ambos inclusive, siendo la suma de m y n 1 ó 2.

25

Además, el presente invento proporciona nuevas 3-(2-pirimidil)ureas 1-sustituídas de fórmula:

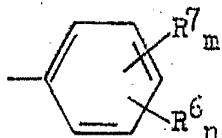
30





384502

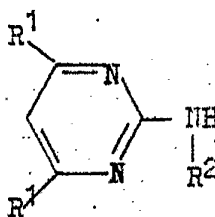
1 donde cada R¹ representa independientemente hidrógeno, clo-
 ro o alquilo inferior C₁-C₃; cada R² representa indepen-
 5 dientemente hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₄; Y repre-
 senta oxígeno o azufre; cada R⁶ representa independientemente
 cicloalquilo C₅-C₈, naftilo o fenilo sustituido de
 fórmula:



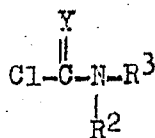
10 donde R⁷ representa alquilo inferior C₁-C₃ o alcoxi infe-
 rior C₁-C₃; R⁸ representa ciano o trifluormetilo; m repre-
 senta un número entero de 0 a 2, ambos inclusive; y n re-
 presenta un número entero de 0 a 1, ambos inclusive, sien-
 do la suma de m y n 1 ó 2.

15 En la presente memoria y reivindicaciones el térmi-
 no "halógeno" se utiliza solamente para referirse al clo-
 ro, bromo, flúor y yodo.

Los compuestos del presente invento se preparan ha-
 ciendo reaccionar un compuesto de 2-aminopirimidina de fó-
 20 mula:



25 con un cloruro de carbamoilo o cloruro de tiocarbamoilo de
 fórmula



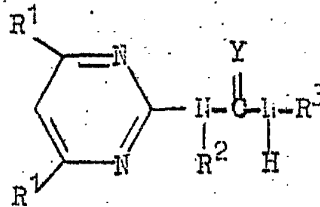
30 Adicionalmente, los compuestos del presente invento que res-



OCT. 1970

384502

1 ponden a la fórmula



también pueden ser preparados haciendo reaccionar una 2-aminopiridina, como la definida anteriormente, con un isocianato o isotiocianato de fórmula



15 Para efectuar la primera reacción de 2-aminopiridina y cloruro de carbamoilo o cloruro de tiocarbamoilo, las sustancias reaccio antes se combinan entre sí, convenientemente en presencia de un disolvente inerte como medio de reacción y necesariamente en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno, tal como una amina terciaria orgánica. La reacción transcurre rápidamente a temperaturas comprendidas en un amplio intervalo, por ejemplo entre 20 0°C o menos y las temperaturas de reflujo. Preferiblemente se efectúa mezclando las sustancias reaccionantes a temperatura ambiente y calentando la mezcla de reacción a reflujo. La reacción da lugar al producto deseado con un buen rendimiento, formándose como subproducto el hidrocloruro del aceptor. La separación y, si se desea la purificación se realizan por los procedimientos convencionales.

25 En el segundo proceso de síntesis, la 2-aminopiridina y el isocianato o isotiocianato se mezclan entre sí, convenientemente en presencia de un disolvente inerte como medio de reacción. La reacción transcurre rápidamente a temperaturas comprendidas entre la ambiente y la de reflujo, pero es realizada convenientemente a reflujo. La separación 30



1 y, si se desea, la purificación, se realiza por los procedimientos convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de los compuestos del presente invento.

5

EJEMPLO 11-Naftil-3-(2-pirimidil)urea

En 150 ml de tolueno, se mezclan 2,87 g (0,03 moles) de 2-aminopirimidina y 5,6 g (0,03 moles) de isocianato de 1-naftilo y la mezcla se calienta a reflujo y se refluye durante 8 horas con agitación. Después la mezcla de reacción se enfría y se filtra para separar el producto deseado 1-naftil-3-(2-pirimidil)urea en forma sólida, p.f. 246-248°C.

10

EJEMPLOS 2-38

Otros productos representativos del presente invento preparados de acuerdo con el ejemplo anterior se encuentran en la siguiente tabla, donde "p.f." se utiliza como abreviatura de la expresión "punto de fusión" y "p.m." como abreviatura de la expresión "peso molecular".

15

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad caracterizante</u>
1-(m-trifluormetil)fenil-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 223-224°C
1-(p-nitrofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 268-270°C
1-fenil-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 221-222°C
1-fenil-1-metil-3-(2-pirimidil)tiourea	p.m. 244,3
1-[5-(trifluormetil)-m-tolil]-3-(2-pirimidil)urea	p.m. 296,3
1-fenil-1,3-dimetil-3-(2-pirimidil)urea	p.m. 242,3

25

30

384502



OCT. 1970

TABLA I (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad caracte- rística</u>
1	1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-pirimidil)- urea	p.f. 240-241°C
5	1-(n-tolil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 187-188°C
	1-(o-nitrofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 264-265°C
	1-ciclohexil-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 150-151°C
	1-ciclohexil-3-etil-3-(2-pirimidil)- urea	p.m. 248,3
	1-(p-cianofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 273-274°C
10	1-(p-fluorfenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 244-245°C
	1-fenil-3-(4,6-dicloro-2-pirimidil)- tiourea	p.m. 299,2
	1-(o-fluorfenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 218-219°C
	1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-pirimidil)- urea	p.f. 314-318°C
15	1-(p-n-propilfenil)-3-(2-pirimidil)- tiourea	p.m. 272,4
	1-(o-tolil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 214-215°C
	1-(p-podofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.m. 340,1
	1-(p-tolil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 205-206°C
20	1-(p-nitrofenil)-3-(4,5-dimetil-2- pirimidil)urea	p.m. 287,3
	1-(3,5-xilil)-3-(2-pirimidil)urea	p.m. 242,3
	1-(o-metoxifenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 222-224°C
	1-[m-(trifluorometil)fenil]-3-(4-clo- ro-6-isopropil-2-pirimidil)urea	p.m. 358,8
25	1-(o-etoxifenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 248-249°C
	1-(p-isopropilfenil)-1-n-propil-3- (4,6-dicloro-2-pirimidil)urea	p.m. 367,3
	1-(m-trifluorometil)fenil-3-(2-pirimi- dil)tiourea	p.f. 205-207°C
	1-cicloentil-3-(2-pirimidil)urea	p.m. 206,3
30	1-ciclooctil-3-(2-pirimidil)tiourea	p.m. 264,4



1

TABLA I (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad caracte- rizante</u>
1-(m-nitrofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 259-261°C
5 1-(4-nitro-o-tolil)-3-(2-pirimidil)- tiourea	p.m. 289,3
1-(m-clorofenil)-3-(2-pirimidil)urea	p.f. 231-232°C
1-(m-trifluorometil)fenil-3-n-butil- 3-(2-pirimidil)urea	p.m. 338,3
1-fenil-3-(4-cloro-6-metil-2-pirimi- dil)urea	p.f. 156-157°C
10 1-(3-bromo-5-isopropoxifenil)-3-(2- pirimidil)urea	p.m. 351,2
1-naftil-3-(4-cloro-6-metil-2-pirimi- dil)urea	p.f. 204-205°C
1-(p-nitrofenil)-1-isopropil-3-(2-pi- rimidil)tiourea	p.m. 303,3

15

Como se ha indicado, los compuestos del presente invento son útiles para suprimir la reacción inmune en los mamíferos. Esta supresión incluye la supresión de la respuesta inmune engendrada siempre que el organismo del mamífero forma anticuerpos en respuesta a la presencia de una proteína extraña. Así, la actividad inmunosupresora también puede ser caracterizada como antialérgica. La aplicación práctica de la actividad inmunosupresora es variada. Como se ha observado, una importante aplicación de la actividad inmunosupresora se encuentra en el trasplante de órganos; pero la actividad inmunosupresora también puede ser ventajosamente empleada en la terapia de las diversas enfermedades conocidas colectivamente como enfermedades "auto-inmunes". Aunque la etiología de estas enfermedades es poco conocida, se cree generalmente que está implicada una reacción inmune. Son representativas de estas enferme-

20

25

30

384502



1 dades auto-inmunes la anemia hemolítica auto-inmune, la
púrpura trombocitofénica idiopática, la lupus-eritemato-
sis, hepatitis lupoides, lupus-nefritis, glomerulonefritis,
5 el síndrome nefrótico, el síndrome de Goodpasture, la
granulomatosis de Wegener, el escleroderma, la enfermedad
de Sezary, la psoriasis, uveítis, artritis reumatoides,
colitis ulcerante, tiroiditis y orquitis de papavas.

10 En la utilización de esta actividad inmunosupresora,
se ha encontrado que es necesario que los compuestos sean
administrados parenteralmente. La dosis de un compuesto o
compuestos administrados no es crítica; aunque en general
dan buenos resultados unas dosis comprendidas entre 0,5
15 y 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal del mamí-
fero. La administración de los compuestos se realiza pre-
feriblemente formulando el compuesto en una solución in-
yectable, convenientemente una solución salina fisiológi-
ca conteniendo uno o más de los compuestos del presente
invento. Los métodos y procedimientos para la preparación
de estas soluciones inyectables y las técnicas para su
20 administración son muy conocidos.

25 La capacidad de los compuestos del presente inven-
to para suprimir los mecanismos inmunes en un animal hués-
ped es medida por su actividad como agentes anti-alérgicos
de acuerdo con el siguiente ensayo. Unos grupos de cinco
30 ratones suizos de 20 g son inyectados cada uno intraperi-
tonealmente con suspensiones normalizadas de un antígeno,
en este caso células de la sangre de cordero. Los compues-
tos son inyectados también por vía intraperitoneal a diver-
sos tiempos antes y/o después de la inyección de las célu-
las de sangre de cordero, por un total de tres inyecciones

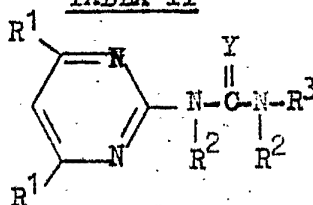


384502

1 de la misma cantidad de compuesto en cada ocasión. Ocho
 días después de la inyección del antígeno, los ratones
 son desangrados reuniéndose los sueros de cada grupo. Las
 5 determinaciones de anticuerpos se realizan sobre la mez-
 cla de sueros por un procedimiento de diagrama de hemoaglu-
 tinación que establecen comparaciones entre los animales
 tratados y los de control. La actividad de los compuestos
 se encuentra en la siguiente Tabla en forma de dosis mí-
 nima de administración de la droga en cada una de las tres
 10 ocasiones que es necesaria para suprimir el título de he-
 moaglutinación en un factor de cuatro en los ratones tra-
 tados en comparación con los títulos de control.

En esta Tabla, un guión indica que el compuesto no
 es activo a la dosis máxima ensayada, normalmente de
 15 100 mg/kg, pero posiblemente sería activo a niveles más
 altos de dosificación.

TABLA II



Dosis en mg/kg x 3 para
 una supresión de cuatro
 veces o mayor

R ¹	R ²	Y	R ³	
H	H	O	m-CF ₃ C ₆ H ₄	12,5
25 H	H	O	p-NO ₂ C ₆ H ₄	12,5
H	H	O	C ₆ H ₅	50,0
H	H	O	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	50,0
H	H	O	m-CH ₃ C ₆ H ₄	50,0
H	H	O	o-NO ₂ C ₆ H ₄	50,0
30 H	H	O	C ₆ H ₁₁	100,0

384502



1970

TABLA II (continuación)

R ¹	R ²	Y	R ³	Dosis en mg/kg x 3 para una supresión de cuatro veces o mayor
H	H	O	p-ClC ₆ H ₄	100,0
5	H	O	p-FC ₆ H ₄	-
H	H	O	o-FC ₆ H ₄	-
H	H	O	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	100,0
H	H	O	o-CH ₃ C ₆ H ₄	100,0
H	H	O	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-
10	H	O	1-C ₁₀ H ₇	-
H	H	O	o-CH ₃ OC ₆ H ₄	-
H	H	O	o-C ₂ H ₄ OC ₆ H ₄	-
H	H	O	m-ClC ₆ H ₄	-
15	4-CH ₃ ,6-Cl	H	1-C ₁₀ H ₇	100,00
	Azathioprene			100,00

Se obtienen resultados esencialmente similares cuando se evalúan los otros compuestos identificados como Ejemplos 1-38 en el mismo ensayo.

Como se ha indicado previamente, los compuestos del presente invento también son útiles para combatir las infecciones de origen vírico en los mamíferos, especialmente para combatir las infecciones debidas al virus de Coe. De acuerdo con esta realización del presente invento, se administra a un mamífero, sometido al ataque por un virus de Coe, una dosis efectiva, comprendida entre 0,01 y 1000 mg de compuesto activo por kilogramo de peso corporal del mamífero. Como en el caso de la realización del presente invento en la supresión inmune, es necesario que los compuestos sean administrados parenteralmente y los comentarios relativos a la preparación de formulaciones adecuadas usados

384502



1970

1 anteriormente son igualmente aplicables.

5 Esta realización del presente invento es ilustrada mediante un procedimiento de ensayo que emplea ratones infectados con el virus Coxsacki A21 (Coc). Este virus fue
10 aislado por Ianette et al., Am. J. Hyg. 68, 2727 (1959), a partir de pacientes humanos con enfermedades respiratorias leves. En el ratón, el virus produce degeneración muscular y parálisis flácida así como implicaciones respiratorias. La Tabla III dada a continuación contiene, para los compuestos indicados, los valores de DE₅₀ (dosis efectiva para proteger al 50 % de los animales contra los efectos del virus administrado a niveles que producen infecciones letales en el 90-100 % de los ratones), cuando la droga es administrada intraperitonealmente en forma de dosis unidad
15 a unos ratones, 3 horas antes de la inyección del virus. El virus empleado Coxsacki A21 adaptado al ratón se encuentra habitualmente en forma de una dilución 1:10 del supernadante de una suspensión al 10 % de músculo glúteo del ratón (obtenido a partir de ratones infectados). La DL₅₀
20 de la suspensión fue determinada en cada caso por valoración en ratones. Los compuestos fueron administrados a los ratones en forma de suspensiones en 0,25 ml de agua estéril (permisiblemente conteniendo hasta el 30 % de un agente tensoactivo no iónico), a una serie de niveles de dosificación a partir de los cuales pudiera determinarse la DE₅₀. Los ratones empleados eran ratones suizos blancos SPF, con un peso de 11-13 g.

25 Para cada nivel de droga se emplearon 10 ratones y se utilizaron como controles de 3 a 5 grupos de 10 ratones cada uno.
30 En este procedimiento, los ratones de control murieron

384502

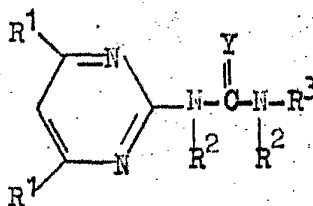


1970

1 normalmente entre el quinto y el octavo día después de la
 infección y los animales que permanecieron vivos al décimo
 día se consideraron supervivientes si no presentaban pará-
 lisis. La DE₅₀ dada en las tablas se calcula por el méto-
 5 do de Reed and Muench, Am J. Hyg 27, 493 (1938).

En la Tabla III, un guión indica que el compuesto
 no es activo a la dosis máxima ensayada, normalmente de
 128 mg/kg en el ensayo anti-vírico, pero posiblemente se-
 ría activo a niveles de dosis más altos.

TABLA III



	R ¹	R ²	Y	R ³	DE ₅₀ mg/kg
	H	H	O	m-FC ₃ C ₆ H ₄	76
	H	H	O	p-NO ₂ C ₆ H ₄	128
	H	H	O	C ₆ H ₅	-
	H	H	O	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	20
20	H	H	O	m-CH ₃ C ₆ H ₄	-
	H	H	O	o-NO ₂ C ₆ H ₄	84
	H	H	O	C ₆ H ₁₁	-
	H	H	O	p-CHC ₆ H ₄	114
	H	H	O	p-FC ₆ H ₄	104
25	H	H	O	o-FC ₆ H ₄	-
	H	H	O	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	22
	H	H	O	o-CH ₃ C ₆ H ₄	113
	H	H	O	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-
	H	H	O	1-C ₁₀ H ₇	84
30	H	H	O	m-NO ₂ C ₆ H ₄	31

384502



OCT. 1970

TABLE III (continuación)

1

R ¹	R ²	Y	R ³	DE ₅₀	mg/kg
H	H	O	o-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	
H	H	O	o-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	34	
H	H	O	m-ClC ₆ H ₄	26	
4-CH ₃ ,6-Cl	H	O	1-C ₁₀ H ₇	106	

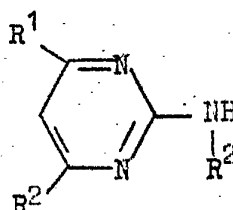
5

Se obtienen resultados esencialmente similares cuando se evalúan en el mismo ensayo otros compuestos identificados anteriormente como Ejemplos 1-38.

10

Muchos de los materiales de partida que han de ser empleados en el presente invento son compuestos conocidos y todos se preparan por procedimientos conocidos. Todas las 2-aminopirimidinas de partida

15



20

son sintetizadas por métodos descritos en la página 188 de la obra Chemistry of Heterocyclic Compounds; The Pyrimidines (Interscience Publishers, 1962).

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

30

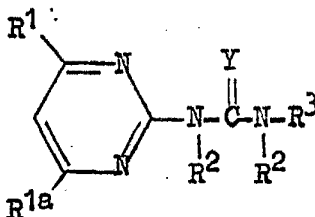
 -
 -
 -
 -
 -

384502

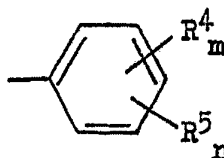


REIVINDICACIONES

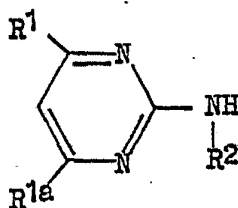
1. Un procedimiento para la producción de compuestos de 3-(2-pirimidil)urea 1-sustituídos de fórmula



donde R¹ representa hidrógeno, cloro o alquilo inferior C₁-C₃; R^{1a} tiene el mismo significado que R¹ a excepción de que cuando R¹ es un grupo metilo, R^{1a} no puede ser al mismo tiempo un grupo metilo; cada radical R² representa independientemente hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₄; Y representa oxígeno o azufre; R³ representa cicloalquilo C₅-C₈, nafilo, fenilo o fenilo sustituido de fórmula:



donde R⁴ representa independientemente alquilo inferior C₁-C₃ o alcoxi inferior C₁-C₃; R⁵ representa ciano, trifluorometilo o nitro; m representa un número entero de 0 a 2, ambos inclusive; y n representa un número entero de 0 a 1, ambos inclusive, siendo la suma de m y n 1 o 2, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de 2-aminopirimidina de fórmula:

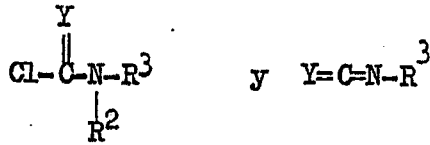


con un cloruro de carbamoilo, un cloruro de tiocarbamoilo, un isocianato o un isotiocianato de fórmulas:



384502

1

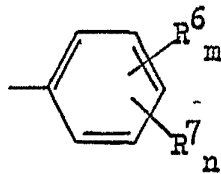


donde R¹, R^{1a}, R², Y y R³ son los definidos anteriormente.

5

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca
racterizado porque R³ representa solamente cicloalquilo
C₅-C₈, naftilo o fenilo sustituido de fórmula

10



donde R⁶ representa alquilo inferior C₁-C₃ o alcoxi infe-
rior C₁-C₃; R⁷ representa ciano o trifluormetilo y m y n
tienen el significado dado anteriormente.

15

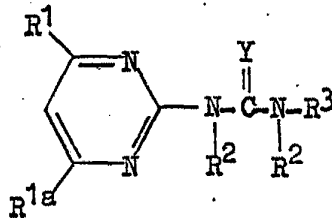
3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2, caracterizado porque el compuesto producido es 1-[m-
(trifluormetil)fenil]-3-(2-pirimidil)urea.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2, caracterizado porque el compuesto producido es 1-(o-etc
xifenil)-3-(2-pirimidil)urea.

5. Un procedimiento para la preparación de un in-
grediente activo como agente inmunosupresor o antiviral de
fórmula:

25



donde.

R¹ representa hidrógeno, cloro o alquilo inferior C₁-C₃;
R^{1a} tiene el mismo significado que R¹, a excepción de que

30



384502

1

cuando R¹ es un grupo metilo, R^{1a} no puede ser al mismo tiempo un grupo metilo;

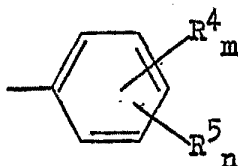
R² representa, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₄;

5

Y representa azufre u oxígeno;

R³ representa cicloalquilo C₅-C₈, naftilo, fenilo o fenilo sustituido de fórmula:

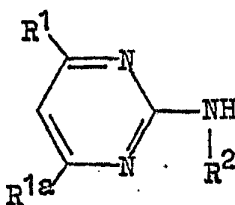
10



15

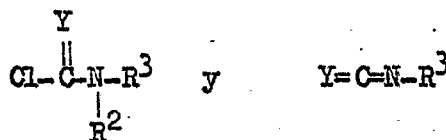
donde R⁴ representa halógeno, alquilo inferior C₁-C₃ o alcoxi inferior C₁-C₃; R⁵ representa ciano, trifluormetilo o nitro; m representa un número entero de 0 a 2, ambos inclusive y n representa un número entero de 0 a 1, ambos inclusive, siendo la suma de m y n 1 o 2; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de 2-aminopiridina de fórmula

20



25

con un cloruro de carbamoilo, un cloruro de tiocarbamoilo, un isocianato o un isotiocianato de fórmulas:



donde R¹, R^{1a}, R², Y y R³ son los definidos anteriormente.

30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado por tratarse de un inmunosupresor para ser utili-





384502

1 zado dentro de un intervalo de 0,5 a 1000 mg de urea por ki-
logramo de peso corporal del mamífero.

5 7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 5
o 6, caracterizado porque el agente activo producido es 1-
(2-pirimidil)-3-[m-(trifluormetil)fenil]urea o 1-(2-pirimi-
dil)-3-(p-nitrofenil)urea.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
caracterizado por tratarse de un agente antiviral para evi-
tar el ataque por el virus de Coe y para ser utilizado den-
tro de un intervalo de 0,01 a 1000 mg de urea por kilogramo
de peso corporal del mamífero.

15 9. Un procedimiento según las Reivindicaciones 5
u 8, caracterizado porque el agente activo producido es 1-
(m-nitrofenil)-3-(2-pirimidil)urea o 1-(o-etoxifenil)-3-(2-
pirimidil)urea.

20 10. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE
3-(2-PIRIMIDIL)UREA 1-SUSTITUIDOS".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de diecisiete
páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Octubre de 1970

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30