

407407

P - 52.126

PC cas 74

-7 NOV



Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

Sociedad Anónima francesa

con domicilio en 16, rue Kléber, 92130 Issy-les-Moulineaux,
Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DICLOROACETATO
DE 2-ISOPROPILAMINO-PIRIMIDINA"

(Clase Internacional C07d)

31.10.72

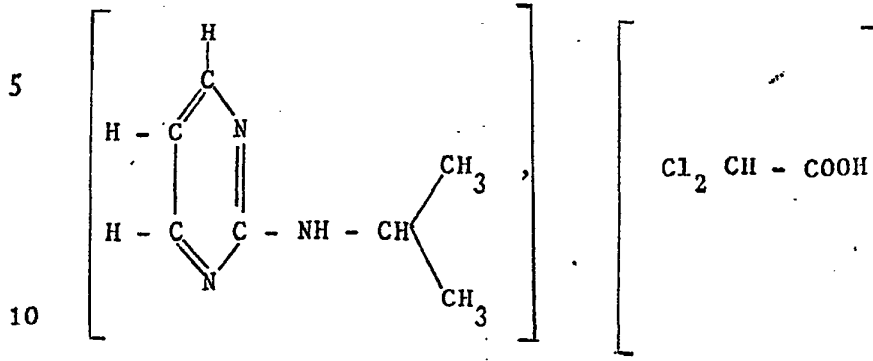
- 1 -

407407

-7 NBI



La invención se refiere a un nuevo compuesto, la sal de la 2-isopropilamino-pirimidina con el ácido dicloroacético, de fórmula:



Este nuevo compuesto es especialmente interesante como principio activo en medicamentos para el tratamiento de las neuropatías de origen diverso.

15 El compuesto según la invención se presenta en forma de polvo blanco cristalino de sabor amargo, que funde a 55°C, soluble en agua, etanol y cloroformo. Su fórmula empírica es $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}_2$ y su peso molecular es de 266,1.

20 La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de este cuerpo, según el cual se hace reaccionar la 2-isopropilamino-pirimidina con el ácido dicloroacético en proporciones sensiblemente estequiométricas, efectuándose la reacción en las proximidades de la temperatura ambiente, en un disolvente

25

31.10.72



tal como un hidrocarburo saturado inferior.

La invención será mejor comprendida, por otra parte, gracias al ejemplo de preparación que figura a continuación.

5

EJEMPLO

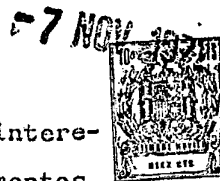
En un reactor de 2 litros, provisto de medios de enfriamiento, y de agitación, se vierte 0,1 litro de pentano y 27,4 g (0,2 moles) de 2-isopropilamino-pirimidina. Se añade a continuación, con agitación, lentamente y enfriando, una solución de 25,8 g (0,2 moles) de ácido dicloroacético en 0,1 litro de pentano. Se mantiene la agitación durante 1 hora aproximadamente y el precipitado blanco obtenido se filtra y después se lava con isopentano. Se obtiene de esta manera un producto que se recristaliza en óxido de isopropilo. Rendimiento: 83%.

El análisis ha mostrado que la fórmula de este compuesto correspondía a $C_9H_{13}O_2N_3Cl_2$, como puede verse por comparación de las cifras obtenidas y los valores teóricos del análisis elemental:

	C	H	O	N	Cl
Encontrado	40,66	4,71	11,87	15,66	27,00
Teórico	40,62	4,92	12,02	15,79	26,64

31.10.72

407407



Este compuesto es especialmente interesante en calidad de principio activo, en medicamentos para el tratamiento de las neuropatías de todo origen tanto degenerativas, tóxicas, post-traumáticas o inflamatorias.

5

TOXICIDAD

La toxicidad ha sido estudiada en el ratón por las técnicas usuales; la DL_{50} es de 1 g/kg por vía intraperitoneal y de 3 g/kg por vía oral.

10

FARMACOLOGIA

La actividad farmacológica ha sido puesta de manifiesto por los 3 experimentos siguientes:

15

1) regeneración de las fibras nerviosas

Esta regeneración ha sido determinada por el método de Tangari. Se destruye el nervio ciático de la rata, lo que ocasiona una degeneración de las fibras motores y de las fibras sensitivas.

20

La regeneración se mide por la reaparición de una reacción a la excitación y al calor (para las fibras sensitivas) o por la reaparición del movimiento espontáneo de la pata (para las fibras motoras).

25

Las dosis administradas eran de 50 mg/kg

31.10.72

407407



por vía intraperitoneal. Se han relacionado en la Tabla 1 que figura a continuación, los resultados de estos ensayos sobre el cuerpo de la invención, por comparación con experiencias simultáneas en que se administran las vitaminas B₁, B₆ ó B₁₂ o un placebo para los controles.

5

	Sensibilidad totalmente recuperada			Facultad motora totalmente recuperada		
	15 días después de la destrucción	22 días después de la destrucción	29 días después de la destrucción	15 días después de la destrucción	22 días después de la destrucción	29 días después de la destrucción
Patrón B ₁ 500 µg/kg +B ₆ 500 µg/kg I.P. +B ₁₂ 5 µg/kg	0%	87%	100%	0%	80%	95%
Dicloroacetato de 2-isopropil amino-pirimidina I.P	20%	100%	100%	0%	87%	100%
Testigos	0%	30%	100%	0%	0%	100%

2) Protección contra el síndrome doloroso a la fenilquinona (Ensayo de Siegmund). La DE₅₀ por vía intrape-

407407



ritoneal ha sido de 20 mg/kg en el ratón; para el mismo animal la dosis eficaz por vía oral ha sido de 140 mg/kg.

5 3) Estudio cardio-vascular

Se ha podido notar una buena vasodilatación periférica (femoral) en el perro, administrando por vía intravenosa 4 mg/kg del compuesto de la invención.

10 PRESENTACION-POSOLOGIA

Este compuesto puede ser presentado en todas las formas terapéuticamente aceptables y por ejemplo, en cáptulas duras de gelatina que contienen 50 mg por dosis unitaria, acompañadas de un excipiente corriente tal como la lactosa; las formas inyectables pueden ser
15 ampollas que contienen, como mínimo, 10 mg de producto según la invención en solución acuosa.

En lo que concierne a la posología, para el uso en terapéutica humana, se administrarán, según los casos, de 50 mg a 1 g por día por vía oral o
20 de 10 mg a 400 mg por día por vía inyectable.

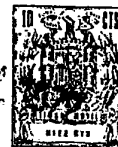
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 9 de Octubre de 1971 bajo el Nº 47.130, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.
25

31.10.72

407407

REIVINDICACIONES

- 7 NOV



Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento de preparación del dicloroacetato de 2-isopropilamino-pirimidina, que consiste en hacer reaccionar, en proporciones estequiométricas, 2-isopropilamino-pirimidina con ácido dicloroa-
10 cético, en un disolvente tal como un hidrocarburo saturado inferior.

2.- Un procedimiento de preparación de dicloroacetato de 2-isopropilamino-pirimidina.
Tal y como se ha descrito en la Memoria
15 que antecede, y con los fines que se han especificado.
Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 7 NOV. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizasu
Por Poder

31.10.72

BPD/.