

407913

407913



24 OCT. 1972

P.- 52.422

E 3508-DA/JR

Int. Cl.²: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

en ESPAÑA

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, Courbevoie
(Altos del Sena), Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS PIRI-
MIDIN-6-IL-ACETOHIDROXAMICOS"

(Clase Internacional C07d)

Prioridad reivindicada: Francia, 28 de Octubre de 1971,
Nº 71 38 788

20.10.72

407913

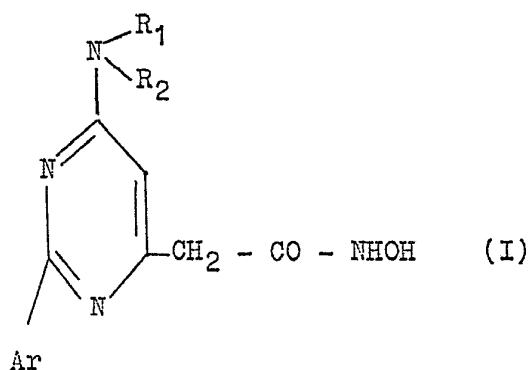
24 OCT. 1972



P. 52.422

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos ácidos pirimidin-6-il-acetohidroxámicos.

Los compuestos preparados según el invento responden a la fórmula:



en la cual:

R_1 y R_2 son radicales alcohilo inferiores que contienen de 1 a 3 átomos de carbono o forman conjuntamente con el nitrógeno un radical heterocíclico escogido entre los radicales morfolino, pirrolidino, piperidino y hexametenimino, y

- Ar representa:

. un radical fenilo que puede estar monosustituido o polisustituido o bien por halógenos escogidos

407913

240



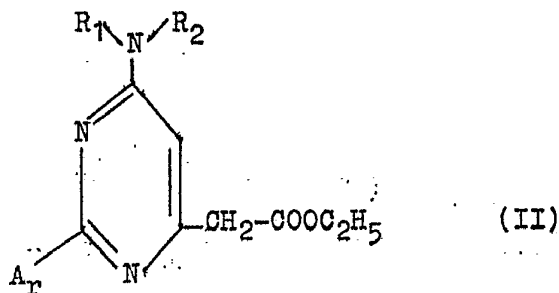
entre flúor, cloro y bromo, o bien por radicales metoxi o metilcarboniloxi, o

. un radical metilendioxi-3,4-fenilo, o

. un radical trifluorometil-3-fenilo.

5 El procedimiento según el invento está caracterizado porque se hacen reaccionar ésteres acéticos de fórmula

10



15 con clorhidrato de hidroxilamina.

La reacción se efectúa en un medio de metanol, a la temperatura de reflujo del metanol, y en presencia de metanolato de sodio. El producto de reacción es aislado por filtración en medio neutro, y luego es recristalizado en un disolvente escogido entre alcohol, acetona, una mezcla de dimetilformamida/alcohol y una mezcla de dimetilformamida/acetona.

Los ésteres acéticos de fórmula II se obtienen por condensación en medio bencénico de un derivado
25 convenientemente sustituido en posición 2 del (cloro-4-

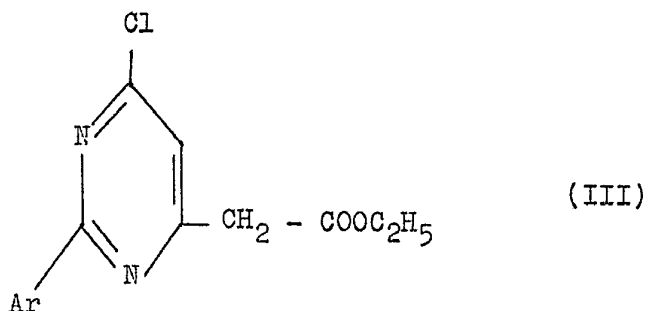
407913

24



-pirimidin-6-il)-acetato de etilo de fórmula

5



10 en la cual:

Ar tiene los mismos significados que en la fórmula (I), con una amina de fórmula:

15

$$\begin{array}{l} \text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array} \end{array}$$
 en la cual R_1 y R_2 tienen igualmente los mismos significados que en la fórmula (I).

20

La preparación del ácido \sphericalangle (para-clorofenil-2-pirrolidino-4)-pirimidin-6-il \sphericalangle -acetohidroxámico, de número de código 71.224, se da a título de ejemplo para ilustrar el invento.

25

A una solución de 0,2 moles de metanolato de sodio en 200 cm³ de metanol, se añaden 0,1 moles de clorhidrato de hidroxilamina en solución en 125 cm³ de metanol. Se filtra el cloruro de sodio formado. Al producto filtrado se añaden, en el espacio de 10 minutos, 0,1 mo-

407913



les de éter etílico de ácido \square (para-clorofenil-2-pirro-
lidino-4)-pirimidin-6-il \square -acético, bajo agitación. La
mezcla de reacción se deja bajo agitación a la tempera-
tura ambiente hasta completa disolución en el producto
5 filtrado de dicho éster etílico, luego se prosigue la
agitación a la temperatura de reflujo del metanol, duran-
te una hora.

Después de enfriamiento, se acidifica ligera-
mente la mezcla de reacción, y luego se neutraliza por
10 adición de bicarbonato de sodio.

Se filtra el producto obtenido y se le recris-
taliza en alcohol de 96°.

Punto de fusión: 218°C.

Rendimiento: 51%

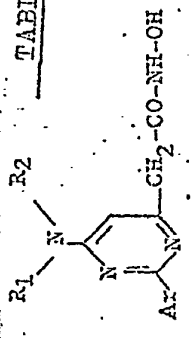
15 Fórmula empírica: $C_{16}H_{17}ClN_4O_2$

Análisis elemental:	C	H	N
Calculado % :	57,74	5,15	16,84
Encontrado% :	57,64	4,95	16,91

20 Los compuestos enumerados en las Tablas I,
Ia, Ib y Ic son preparados por el procedimiento según el
ejemplo precedente, mientras que las Tablas Id y Ie indi-
can los caracteres de identificación de los productos in-
termedios de síntesis de fórmula II, los cuales productos
25 intermedios de síntesis son originales.

407913

TABLA I

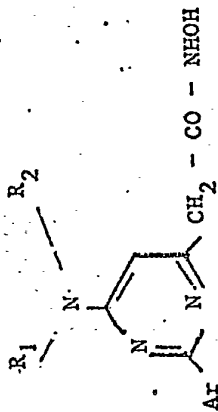


Nº de código	Ar	R ₁ N R ₂	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado			Encontrado		
							C(%)	H(%)	N(%)	C(%)	H(%)	N(%)
71101	P.Cl-C ₆ H ₄		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	346,81	209°C	58%	58,87	5,52	16,16	58,71	5,27	16,37
71148	P.Cl-C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	362,85	140°C	48%	59,58	6,39	15,44	59,64	6,37	15,64
71165	P.Cl-C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	360,84	179°C	52%	59,91	5,87	15,53	59,94	5,82	15,71
71197	P.Cl-C ₆ H ₄		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	348,78	206°C	36%	55,09	4,91	16,06	55,25	5,02	15,91
71460	P.Cl-C ₆ H ₄		C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	306,75	181°C	51%	54,81	4,93	18,27	54,72	4,99	18,31



401013

TABLA I b

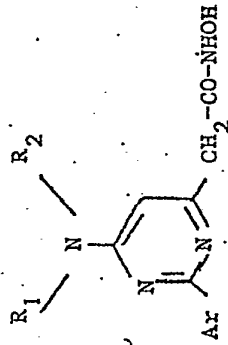


Nº de código	Ar	R1 N R2	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado	Encontrado	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)
72541	m.Cl - C ₆ H ₄	CH ₃ -N CH ₃	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	306.75	204	37.5	54.81	4.93	18.27	54.61	4.95	18.10
72554	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	346.81	191	26	58.87	5.53	16.16	58.85	5.65	16.06
72576	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	332.78	217	17	57.74	5.15	16.84	57.86	5.31	16.81
72591	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	348.78	175	27	55.09	4.91	16.06	54.97	4.82	15.92
72585	m.CF ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅ -N C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂	368.35	184	35	55.43	5.20	15.21	55.26	5.23	15.02
72592	m.CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃ -N CH ₃	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂	340.30	205	28	52.94	4.44	16.47	53.04	4.46	16.35
72651	m.CF ₃ - C ₆ H ₄		C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂	394.39	152	54	57.86	5.37	14.21	57.77	5.30	14.34



407913

TABLA Ic



Nº de código	Ar	R ₁ N R ₂	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado	Encontrado		N(%)		
							C(%)	H(%)	C(%)		H(%)	N(%)
72660	m.CF - C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂	380.37	162	55	56.84	5.04	14.79	56.65	5.12	14.80
72616	m.F - C ₆ H ₄		C ₁₆ H ₁₇ FN ₄ O ₂	316.39	200	32.5	60.75	5.42	17.71	60.79	5.49	17.78
72662	m.F - C ₆ H ₄		C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ O ₃	332.33	199	29	57.82	5.16	16.86	58.02	5.36	15.72



407972
 1972

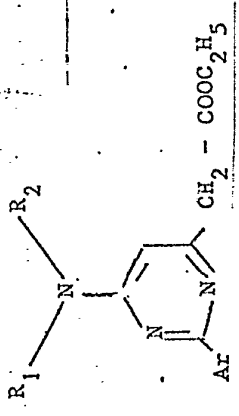


TABLA Ie

Nº de código	Ar	R ₁ N R ₂	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado	Encontrado	C(%)	H(%)	N(%)	
72107	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	345.82	99	65	62.51	5.83	12.15	62.55	5.92	11.95
72396	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	361.82	82	36	59.75	5.57	11.61	59.55	5.45	11.62
72405	m.Cl - C ₆ H ₄		C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	319.78	79	36.5	60.09	5.67	13.14	60.29	5.56	12.99
72565	m.CF ₃ - C ₆ H ₄		C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂	381.39	88	71	59.83	5.81	11.02	59.96	5.93	10.92
72584	m.CF ₃ - C ₆ H ₄		C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	353.39	82	69.5	57.78	5.14	11.89	57.58	4.99	11.65
72600	m.F - C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₃	345.36	93	60	62.59	5.84	12.17	62.78	5.85	12.08
72612	m.F - C ₆ H ₄		C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₂	329.36	85	57	65.64	6.12	12.76	65.49	5.93	12.96

407913



Los compuestos de fórmula (I) han sido ensayados en el animal de laboratorio y han mostrado propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

1º) Propiedades analgésicas

5 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral al ratón, son capaces de reducir el número de los estiramientos dolorosos consiguientes a la inyección por vía intraperitoneal de ácido acético.

10 A título de ejemplos, los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) están indicados en la Tabla II.

Tabla II

15	Nº de código	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de disminución del número de los estiramientos dolorosos
	71148	50	65%
	7101	100	70 %
	71165	100	65 %
20	71224	40	50 %

2º) Propiedades antiinflamatorias

25 Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local, provocado por inyección por vía

407913



sub-plantar de un agente flogógeno, tal como carragenina, a la rata, a continuación de la administración por vía oral de los compuestos de fórmula (I).

5 A título de ejemplo, los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) están indicados en la Tabla III.

Tabla III

10	Nº de código	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de disminución del edema
	71148	100	70 %
	71165	100	50 %
15	71224	30	50 %

Los compuestos de fórmula (I) ensayados presentan una pequeña toxicidad, dado que no se descubre ningún caso de mortalidad en el ratón, para una dosis administrada de 2 g/kg/PO. Por consiguiente, la separación entre las dosis letales y las dosis farmacológicamente activas, mencionadas en los ejemplos precedentes, es suficientemente grande para permitir la utilización en terapéutica de los compuestos de fórmula (I).

20

25

407913 24



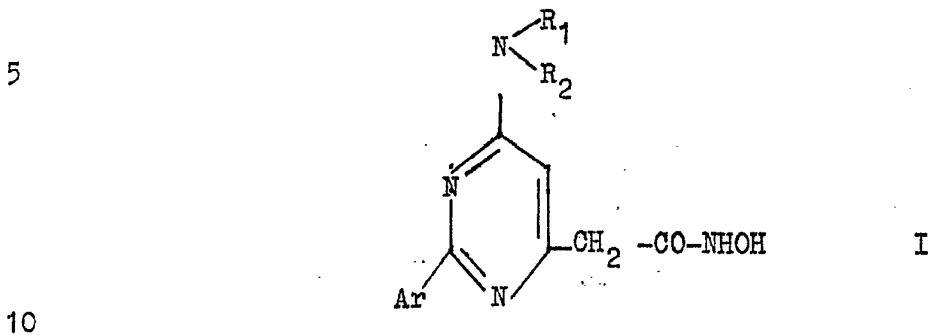
Los compuestos de fórmula (I) están indicados para los dolores inflamatorios y de otros tipos. Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 25 a 500 mg de principio activo (1 a 5 tomas por día) y por vía rectal en forma de supositorios que contienen 25 a 250 mg de principio activo (1 a 2 tomas por día).

17.10.72

407913 24 OCT 1972

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de nuevos ácidos pirimidin-6-il-acetohidroxámicos, que responden a la fórmula general:



15 en la cual: R₁ y R₂ son radicales alcohilo inferiores que contienen de 1 a 3 átomos de carbono o forman conjuntamente con el nitrógeno un radical heterocíclico escogido entre los radicales morfolino, piperidino, pirrolidino y hexametilenimino, y Ar representa: un radical fenilo que puede estar monosustituido o polisustituido, o bien por halógenos escogidos entre flúor, cloro y bromo, o bien por radicales metoxi, o metil-carboniloxi, o un radical metilendioxo-3,4-fenilo, o un radical trifluorometil-3-fenilo,

20 el cual procedimiento consiste en hacer reaccionar ésteres acéticos de fórmula:

17.10.72

- 15 -

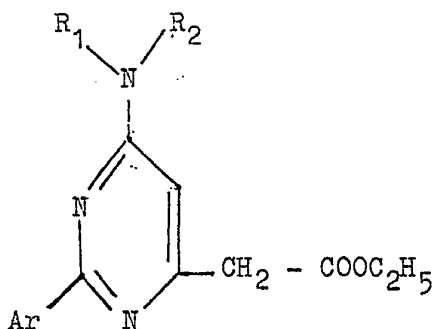
Bej

407913

24



5



en donde R₁, R₂ y Ar tienen los mismos significados que en la fórmula I, con clorhidrato de hidroxilamina.

10

2.- Procedimiento de preparación de nuevos ácidos pirimidin-6-il-acetohidroxámicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

15

Madrid,

24 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

pey

20.10.72

BDG/.