

418113



Int. Cl.²: C07D/A61K

Nº 418.113

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION.

SOLICITANTE: PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN.

RESIDENCIA: 25 Boulevard de l'Amiral Bruix, PARIS
16, Francia.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVAS PIPERACINO-PIRIMIDINAS"

Prioridad: Patente francesa n.º 73 24874 del 6-7-73

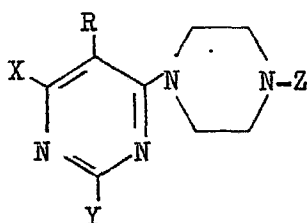
P.P.

418113



1 En la solicitud de patente francesa 72/06981, pre-
sentada el 1 de Marzo de 1972, la firma solicitante ha descri-
to la 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pi-
rimidina, un procedimiento para su preparación y su acción
5 sobre el sistema nervioso central.

Esta invención tiene por objeto los compuestos de
fórmula general:



(I)

15 donde R representa un grupo metilo o metiltio, X representa
un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de 1 a 5 átomos de car-
bono, Y representa un grupo acilamido o amino eventualmente
sustituído, Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo me-
tilo, etilo, hidroxietilo o fenilo, a excepción de la 2-metil-
amino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina.

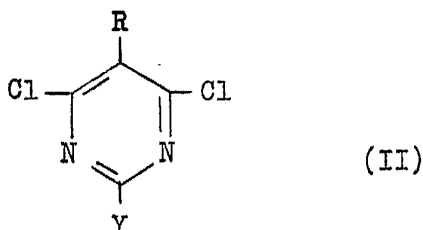
20 Como grupos amino sustituidos podemos citar en
particular los grupos alquilamino que contienen de 1 a 4 áto-
mos de carbono, por ejemplo los grupos metilamino, etilami-
no o isopropilamino; los grupos arilamino, por ejemplo fenil-
amino o N-alquil-N-fenilamino; los radicales heterocíclicos
25 en los que el heteroátomo es un átomo de nitrógeno, por ejem-
plo los grupos morfolino, piperidino, piperazino y 4-metilpi-
perazino.

30 Los compuestos de fórmula (I) donde R representa
el grupo metiltio y X es un átomo de cloro, son especialmente
ventajosos.

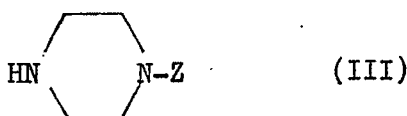
Los compuestos de la invención pueden ser prepara-



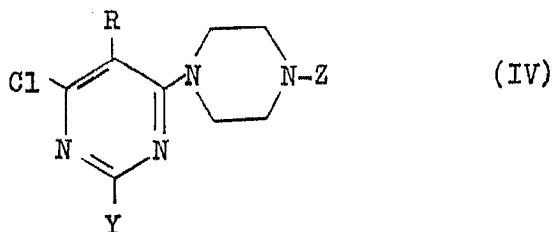
1 dos haciendo reaccionar una 4,6-dicloro-pirimidina de fórmula:



con una piperazina de fórmula:



15 en medio anhidro, en presencia de un agente aceptor de ácidos a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C y sustituyendo eventualmente por un grupo alcoxi el átomo de cloro del producto obtenido de fórmula:

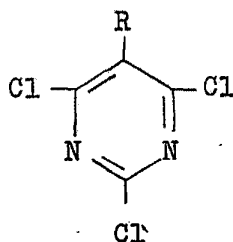


25 Esta transformación puede ser efectuada por acción de un alcoholato sódico en un medio de dimetilsulfóxido, a una temperatura aproximada a 100°C o por acción de un exceso del alcohol correspondiente y potasa a la temperatura de reflujo.

30 Los compuestos de fórmula (II), donde Y representa un grupo amino monosustituido o disustituido o un heterociclo nitrogenado, pueden ser preparados haciendo reaccionar la 2,4,6-tricloro-pirimidina de fórmula:



1



5

con la amina correspondiente. La separación de los isómeros formados puede ser facilitada operando en una mezcla de agua/metil-etil-cetona. También pueden ser separados después de su sustitución posterior.

10

En el caso donde Y es un grupo amino no sustituido o monosustituido, es posible acilarlo siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo por acción de un anhídrido de ácido o bien por acción de un cloruro de ácido en medio acuoso o anhídrido. Esta acilación puede tener lugar sobre la 2-amino-4-piperazino-pirimidina, es decir antes de la cloración de la pirimidin-diona-4,6 intermedia.

15

Los productos de la invención poseen interesantes propiedades farmacéuticas.

20

Los ejemplos siguientes, en los que las partes se dan en peso salvo indicación en contrario, ilustran la invención sin limitarla.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 2-etilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina

25

a) 2-Etilamino-4,6-dicloro-5-metiltio-pirimidina

30

Se disuelven 230 partes de 2,4,6-tricloro-5-metiltio-pirimidina en 740 partes de metil-etil-cetona, se añaden 650 partes de hielo y se vierten a lo largo de 30 minutos 120 partes de una solución acuosa al 38 % de etilamina, enfriando para que la temperatura no pase de 5°C. A lo largo de una ho-

418113



1 ra se añaden a 20°C 129,5 partes de sosa en solución al 31 %.
 Se agita durante 6 horas. Precipita el isómero buscado mien-
 tras que la 4-etilamino-2,6-dicloro-5-metiltio-pirimidina per-
 manece en solución. Al cabo de 15 horas de enfriamiento, se
 5 filtra y se lava con metil-etil-cetona. Se obtienen 73 par-
 tes del producto buscado que se recristaliza en etanol, p.f.
 147°C.

b) 2-Etilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimi-
 dina

10 Se disuelven 31,4 partes del producto obtenido en
 a) en 650 partes en volumen de etanol, calentando a unos 70°C.
 A lo largo de 10 minutos se vierten 40 partes de N-metilpipe-
 razina. Se mantiene durante 3 horas a reflujo, después se en-
 fría a -40°C, se filtra y se lava con agua. Se obtienen 29
 15 partes del producto buscado que recristaliza en etanol, p.f.
 101°C. El hidrocioruro se obtiene por acción de la cantidad
 calculada de ácido clorhídrico en medio etanólico.

Análisis:

	C	H	N	Cl
20 Calculado, %	41,06	6,38	19,96	20,24
Encontrado, %	41,18	6,30	19,60	20,07

EJEMPLO 2

2-Isopropilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-piri-
 midina

25 a) 2(4),6-Dicloro-4(2)-isopropilamino-5-metiltio-pirimidina

Se opera como en el Ejemplo 1, sustituyendo la
 etilamina por una cantidad correspondiente de isopropilamina;
 los dos isómeros formados se aislan en forma oleosa. Esta mez-
 cla contiene alrededor del 40 % del isómero buscado.

30 b) 2-Isopropilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-

418113



1 pirimidina.

Durante 3 horas se calientan a reflujo 156 partes de la mezcla de los dos isómeros anteriores con 180 partes de N-metilpiperazina en 1200 partes de alcohol y se concentra a vacío. El residuo se recoge en 500 partes de éter y se separa por filtración. Solo el isómero buscado es insoluble en estas condiciones. Se separa del hidrocioruro de N-metilpiperazina por lavado con agua. Se obtienen 62 partes del producto buscado que recristaliza en etanol (p.f. 145-146°C).

10 Análisis para C₁₃H₂₂N₅ClS P.M.: 315,5

	C	H	N	Cl	S
Calculado, %	49,44	6,97	22,18	11,25	10,14
Encontrado, %	49,46	6,97	22,16	11,33	10,14

EJEMPLO 3

15 2-Terc-butilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

Se procede como en el Ejemplo 2 pero utilizando terc-butilamina en lugar de isopropilamina. El producto buscado cristaliza en etanol, p.f. 157°C.

20 Análisis para C₁₄H₂₄N₅ClS P.M.: 329,5

	C	H	N
Calculado, %	50,98	7,28	21,24
Encontrado, %	50,82	7,27	21,19

EJEMPLO 4

25 Hidrocioruro de 2-fenilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina

Se opera como en el Ejemplo 1, pero utilizando anilina. Se obtiene el hidrocioruro de 2-fenilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina.

30 Análisis para C₁₆H₂₁N₅SCl P.M.: 386

418113



1

	C	H	N	Cl
Calculado, %	49,74	5,44	18,13	18,39
Encontrado, %	49,85	5,89	17,96	18,49

EJEMPLO 5

5

3'-Metoxi-2-propilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metil-
tio-pirimidina

10

Se opera como en el Ejemplo 1, pero utilizando la 3'-metoxi-propilamina. Después de destilar la metil-etil-cetona, se obtiene la mezcla de los dos isómeros de 3'-metoxi-2(4)-propilamino-4(2),6-dicloro-5-metiltio-pirimidina con teniendo 25 % del producto buscado.

15

Se separa el isómero indeseable por disolución del residuo de destilación (1 parte) en ácido clorhídrico concentrado, d = 1,19 (5 partes en volumen) y dilución con 2,2 partes de agua. En estas condiciones precipita la 3'-metoxi-2-propilamino-4,6-dicloro-5-metiltio-pirimidina mientras que el otro isómero permanece en solución; p.f. 85°C.

20

Se calientan a reflujo durante 3 horas 40 partes de 3'-metoxi-2-propilamino-4,6-dicloro-5-metiltio-pirimidina disueltas en 400 partes en volumen de etanol anhidro y 43 partes de N-metilpiperazina. El etanol se destila a vacío; el residuo de la destilación se recoge en 300 partes en volumen de éter. El hidrocioruro de N-metilpiperazina que precipita se separa por filtración. El precipitado se lava sobre el filtro con 300 partes en volumen de éter. El filtrado se lava por decantación. Después de destilar el éter, cristaliza el residuo inicialmente oleoso; se recristaliza en hexano y se obtienen 40 partes de 3'-metoxi-2-propilamino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina, p.f. 86°C.

25

30



418113

1

Análisis para $C_{14}H_{24}ON_5ClS$ P.M.: 345,5

	C	H	N	Cl
Calculado, %	48,62	6,94	20,26	10,27
Encontrado, %	48,62	7,34	20,11	10,48

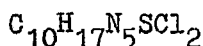
5

EJEMPLO 6

Hidrocioruro de 2-amino-4-N-metilpiperazino-6-cloro-5-metil-
tio-pirimidina

De la misma forma que en el Ejemplo 1, pero susti-
tuyendo la etilamina por amoniaco, se prepara la 2-amino-4-N-
10 metilpiperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina, p.f. 191-192°C
(etanol).

Análisis del monohidrocioruro (P.M.: 310)



15

	C	H	N	Cl	S
Calculado, %	38,71	5,48	22,58	22,90	10,32
Encontrado, %	38,83	5,47	22,27	23,49	10,67

EJEMPLO 7

4-N-Fenilpiperazino-2-metilamino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina

20

De la misma forma que en el Ejemplo 1, pero por
acción de la N-fenilpiperazina sobre la 2-metilamino-4,6-di-
cloro-5-metiltio-pirimidina, se prepara la 4-N-fenilpiperazi-
no-2-metilamino-6-cloro-5-metiltio-pirimidina, p.f. 163-164°C.

Análisis para $C_{16}H_{20}N_5SCl$ P.M.: 349,5

25

	C	H	N	Cl	S
Calculado, %	54,93	5,72	20,02	10,15	9,15
Encontrado, %	54,86	5,90	20,00	10,54	9,36

EJEMPLO 8

2-Metilamino-4-N-(β-hidroxietil)piperazino-6-cloro-5-metiltio-
pirimidina

30

De la misma forma que en el Ejemplo 7, pero utili-

418113



1 zando N-(β-hidroxietil)piperazina, se prepara la 2-metilami-
no-4-N-(β-hidroxietil)piperazino-6-cloro-5-metiltio-pirimidi-
na, p.f. 120-122°C (etanol).

5

	Análisis para $C_{12}H_{20}N_5O_2SCl$	P.M.: 317,5			
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
	Calculado, %	45,35	6,30	22,04	10,08
	Encontrado, %	45,21	6,28	21,83	10,58

EJEMPLO 9

10 Hidrocioruro de 2,4-bi-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-
pirimidina

15 Durante 3 horas se calienta a reflujo la mezcla
de 2,4,6-tricloro-5-metiltio-pirimidina con un exceso de N-me-
tilpiperazina. Se obtiene la 2,4-bi-(N-metilpiperazino)-6-clo-
ro-5-metiltio-pirimidina cuyo hidrocioruro tiene un punto de
fusión superior a 250°C (con descomposición).

15

	Análisis para $C_{15}H_{27}N_6SCl_3 \cdot H_2O$	P.M.: 489,5				
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>	<u>S</u>
	Calculado, %	39,72	6,47	18,53	23,5	7,06
	Encontrado, %	40,34	6,34	19,15	22,90	6,60

EJEMPLO 10

20 Hidrocioruro de 2-metilamino-4-piperazino-6-cloro-5-metiltio-
pirimidina

25 Por acción de la piperazina anhidra sobre la 2-
metilamino-4,6-dicloro-5-metiltio-pirimidina en las condicio-
nes del Ejemplo 1, se obtiene el producto buscado. P.f. supe-
rior a 250°C (descompone).

30

	Análisis para $C_{10}H_{17}N_5SCl_2$	P.M.: 310				
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>	<u>S</u>
	Calculado, %	38,71	5,48	22,58	22,90	10,32
	Encontrado, %	38,88	5,56	22,44	22,94	10,88



418113

EJEMPLO 11

Hidrocloruro de 2-piperidino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

Se procede como en el Ejemplo 1 pero utilizando piperidina en lugar de etilamina. El producto buscado recristaliza en etanol, p.f. 215°C (desc.).

Análisis para C₁₅H₂₄N₅SCl.HCl P.M.: 378,4

	C	H	N	S
Calculado, %	47,60	6,65	18,50	8,45
Encontrado, %	47,60	7,01	18,65	8,45

EJEMPLO 12

Hidrocloruro de 2-N-metil-N-fenilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

Se procede como en el Ejemplo 1 pero utilizando N-metilnilina en lugar de etilamina. El producto buscado recristaliza en etanol, p.f. 220°C (desc.).

Análisis para C₁₇H₂₂N₅ClS.HCl P.M.: 400,4

	C	H	N	S
Calculado, %	51,0	5,75	17,50	8,0
Encontrado, %	50,9	6,04	17,35	8,0

EJEMPLO 13

Hidrocloruro de 2-(N-metil-N-benzoil)amino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-pirimidina

A 28 partes de 2-N-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-pirimidina disueltas en 150 partes en volumen de tetrahidrofurano se añaden 10,5 partes de trietilamina. A lo largo de 30 minutos se vierten 13,7 partes de cloruro de benzoílo a la temperatura ambiente y después se calienta durante 5 horas a reflujo. Se separa el hidrocloruro de trietilamina formado, el filtrado se diluye con agua y se extrae



418113

1 con éter. La solución etérea se lava con agua y después se
 seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío. El residuo se
 recoge una segunda vez en éter para separar un poco de pro-
 ducto de partida. Se forma el monohidrocloruro en el seno
 5 del éter, p.f. 210°C. Recristaliza en etanol.

Análisis para $C_{18}H_{22}N_5ClSO.HCl$ P.M.: 428,4

	C	H	N
Calculado, %	50,46	5,41	16,34
Encontrado, %	50,20	5,33	15,93

10

EJEMPLO 14

2-Acetilamino-4-N-metilpiperazino-5-metil-6-cloro-pirimidina

a) 2-Acetilamino-4,6-dioxo-5-metil-pirimidina

15

Se tratan durante 8 horas a reflujo 80 partes de
 2-amino-4,6-dioxo-5-metil-pirimidina en una mezcla que com-
 prende 500 partes en volumen de ácido acético y 108 partes
 en volumen de anhídrido acético. Por filtración, lavado con
 éter y secado a vacío, se recuperan 87 partes del producto
 buscado.

b) 2-Acetilamino-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina

20

Poco a poco y manteniendo la temperatura a 0°C,
 se agregan 108 partes de oxicloloruro de fósforo a la mezcla
 formada por 38 partes de 2-acetilamino-4,6-dicloro-5-metil-
 pirimidina y 46,5 partes de trietilamina en 255 partes de te-
 trahidrofurano. Después de agitar durante 6 horas a la tempe-
 25 ratura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua
 de hielo y se extrae con cloroformo. La fase clorofórmica se
 lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a
 sequedad. El sólido residual se tritura en etanol absoluto, se
 filtra y se seca a vacío.

30

Análisis para $C_7H_7N_3Cl_2O$:

418113



1

	C	H	N	Cl
Calculado, %	38,20	3,20	19,10	32,30
Encontrado, %	38,60	3,70	19,05	32,0

5

c) 2-Acetilamino-4-N-metilpiperazino-5-metil-6-cloro-pirimi-
dina

10

Se disuelven 8,8 partes de 2-acetilamino-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano, en presencia de 4 partes de trietilamina y 4 partes de N-metilpiperazina. La mezcla se lleva durante 6 horas a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se vierte en agua y se filtra la materia insoluble, que se recrystaliza en etanol, p.f. 202°C.

Análisis para $C_{12}H_{18}N_5OCl$

15

	C	H	N	Cl
Calculado, %	50,80	6,39	24,70	12,50
Encontrado, %	50,52	6,53	24,64	12,20

EJEMPLO 15

Dihidrobromuro de 2-N-dietilamino-4-N-metilpiperazino-5-metil-
tio-6-cloro-pirimidina

20

Se procede como en el Ejemplo 1 pero utilizando dietilamina en lugar de etilamina. El producto buscado se aísla en forma de dihidrobromuro. Recrystaliza en etanol, p.f. 248°C (desc.).

Análisis para $C_{14}H_{26}N_5OSClBr_2$ P.M.: 509,8

25

	C	H	N	Br
Calculado, %	32,97	5,14	13,73	31,35
Encontrado, %	32,65	5,26	14,08	31,90

30

418113



1

EJEMPLO 16

Hidrocloruro de 2-(N-metil-N-acetil)amino-4-N-metilpiperazi-
no-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

5

Se llevan a la temperatura de reflujo 20 partes de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina en 60 partes de anhídrido acético durante 2 horas. El producto se disuelve totalmente. Después de eliminar el exceso de reactivo, el residuo se trata con una solución diluída de sosa. El aceite que se separa se extrae con cloroformo y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene un sólido blanco que se disuelve en etanol, en cuyo seno se forma el monohidrocloruro. Este último se recristaliza en una mezcla de acetona/etanol, p.f. 188°C.

10

Análisis para $C_{13}H_{20}N_5OSCl.HCl$ P.M.: 366,3

15

	C	H	N	S
Calculado, %	42,65	5,77	19,22	8,75
Encontrado, %	42,90	5,75	18,90	8,35

EJEMPLO 17

Hidrocloruro de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-
6-metoxi-pirimidina

20

Se disuelven 32 partes de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina en 100 partes en volumen de dimetilsulfóxido, en presencia de 5,4 partes de metilato sódico. La temperatura se lleva a 100°C durante 8 horas. Se diluye con agua, se extrae con cloroformo, se expulsa el disolvente y se forma el hidrocloruro en etanol absoluto. Se obtienen 21 partes de producto que se recristaliza en etanol, p.f. 245°C (desc.).

25

Análisis para $C_{12}H_{21}N_5OS.HCl$ P.M.: 319,9

30

418113



	C	H	N	Cl (Cl ⁷)
Calculado, %	45,10	6,93	21,90	11,10
Encontrado, %	44,86	6,52	21,80	11,0

EJEMPLO 18

5 Hidrocioruro de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-
6-propoxi-pirimidina

10 Se disuelven 20 partes de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidina en 130 partes en volumen de n-propanol, en presencia de 7 partes de potasa en lentejas. La mezcla se lleva durante 2 horas a la temperatura de reflujo y después se vierte en agua. El aceite que se separa se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua se seca y evapora. El residuo se recoge en éter de petróleo en el que solidifica. Se reorristaliza en éter de petróleo, p.f. 90°C.

15

Análisis para C₁₄H₂₅N₅OS P.M.: 311,5

	C	H	N	S
Calculado, %	53,98	8,09	22,48	10,29
Encontrado, %	53,90	8,35	22,44	10,17

EJEMPLO 19

20 Hidrocioruro de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-
6-aliloxi-pirimidina

25 De la misma forma que en el Ejemplo 18, pero empleando alcohol alílico, se obtiene el hidrocioruro aquí citado. P.f. 174°C (desc.).

30

Análisis para C₁₄H₂₄N₅SOCl P.M.: 345,9

	C	H	N	Cl
Calculado, %	48,61	6,99	20,24	10,24
Encontrado, %	48,32	7,11	20,36	9,90



418113

EJEMPLO 20

Hidrocloruro de 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-β-etoxietoxi-pirimidina

Se opera como en el Ejemplo 18 pero utilizando β-etoxietanol. Se obtiene el hidrocloruro aquí citado, p.f. 136°C.

Análisis para C₁₅H₂₇N₅O₂S.HCl P.M.: 378

	C	H	N	S
Calculado, %	47,70	7,16	18,52	8,46
Encontrado, %	47,98	7,25	18,62	8,60

PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Las toxicidades agudas de los compuestos de la invención fueron determinadas en el ratón CD 1 (Charles River) por vía oral e intravenosa. Las DL₅₀ se calcularon por el método acumulativo de Reed, J.J. y Muench, H., Am.J.Hyg., 27, 493 (1938).

Las DL₅₀ obtenidas se encuentran en la tabla siguiente:

Producto del Ejemplo	Toxicidad aguda en el ratón, DL ₅₀ mg/kg	
	i.v.	p.o.
1	41	~ 200
2	79	~ 525
3	67	~ 600
4	insoluble	~ 600
5	56	~ 200
6	33	~ 225
7	-	atox. 900
8	124	~ 525
9	83	~ 675

418113



1	<u>Producto del Ejemplo</u>	<u>Actividad anti-emética en el perro, DE₅₀ mg/kg p.o.</u>
	1	0,35
	2	0,12
	4	5
5	5	1,7
	6	0,11
	8	0,25
	10	0,07
10	13	1,9
	14	3,7
	17	1,4
	18	3,9
	19	1,5

15 Los compuestos de los Ejemplos 10, 6, 2, 8 y 1 parecen los anti-vomitivos más intensos.

2. Actividades neurolépticas

20 Los efectos neurolépticos de los compuestos de la invención se han puesto en evidencia en las ratas CD (Charles River) por vía oral en el ensayo de la catalepsia según Courvoisier, S., Ducrot, R. y Julou, L. en Psychotropic Drugs. Garattin S. y Ghetti, V. Edit. Elsevier Publ. Co., Amsterdam. Londres, New York, Princeton, 1957, pág. 373 e igualmente en
 / el ensayo de la tracción en el ratón CD 1 (Charles River) por
 25 vía oral (Courvoisier, S. Quart. Rev. Psychiat. Neurol., 17, 25 (1956)).

La tabla siguiente resume los efectos obtenidos con los principales compuestos:

418113



1

Producto del Ejemplo	Rata	Ratón
	Catalepsia, DA ₅₀ mg/kg p.o.	Tracción, DA ₅₀ mg/kg p.o.
1	85	> 35
5	175	30
6	100	> 100
10	75	-

3. Actividad analgésica

10

Las propiedades analgésicas de los productos de la invención se han puesto en evidencia en el ratón CD 1 (Charles River) en el ensayo de las torsiones abdominales dolorosas con fenilbenzoquinona de Siegmund, E. Cadmus, R. y Lu, Go. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).

15

La tabla siguiente resume los valores DA₅₀ obtenidos. Los compuestos de los Ejemplos 5, 1 y 14 son los más activos.

Producto del Ejemplo	Prueba con fenilbenzoquinona en el ratón, dDA ₅₀ mg/kg p.o.
1	35
2	65
5	35
9	150
10	65
12	100
14	35
15	300
19	100

20

25

4. Actividades antiserotoninas

30

Las actividades antiserotoninas de los compuestos de la invención se han puesto de manifiesto por vía oral en

418113



1 la rata CD (Charles River) mediante la técnica del edema plantar con serotonina (Theobald, W. y Domenjoz, R. - *Arzneimittelforsch*, 8, 18 (1958)) y en el ratón CD 1 (Charles River) en el ensayo de la "torsión de la cabeza" según Corne S.J

5 Pickering, R.W. y Warner, B.T. *Birt. J.Pharmacol.*, 20, 106 (1963). Igualmente se ha puesto de manifiesto la actividad antiserotonina por una parte en el cobaya tricolor por vía venosa según un método derivado de Konzet, H. y Rossler, R. - *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 195, 71 (1940) y por otra

10 parte in vitro frente a los espasmos causados por la serotonina en el útero aislado de rata según Fanchamps, A., Doepfener, W., Weidman, H. y Cerletti, A. - *Schw. Med. Worsch.*, 90, 1940 (1960).

La tabla siguiente indica los resultados obtenidos.

	<u>Rata p.o.</u>	<u>Ratón p.o.</u>	<u>Cobaya i.v.</u>	<u>Utero aislado de rata</u>
15	Edema plantar con serotonina, DA ₅₀ mg/kg	"Torsión de la cabeza" DA ₅₀ mg/kg	Broncoespasmo con serotonina DE ₅₀ mg/kg	Espasmo con serotonina CE ₅₀ mg/kg
	1	30	6	0,05
	3	300	-	-
20	4	60	-	-
	5	35	-	-
	6	30	1,2	0,05
	7	400	-	-
	9	300	-	0,6
25	12	100	-	-
	13	300	-	-
	16	>100	-	-
	17	-	3	-
30	19	100	-	-



418113

1

Los compuestos de los Ejemplos 1, 5 y 6 muestran las propiedades antiserotoninas más intensas.

5. Actividades espasmolíticas

5

Las propiedades espasmolíticas de los compuestos se han demostrado mediante la técnica de Magnus, R. - Arch. Ges. Physiol., 102, 123 (1904), frente a los espasmos del duodeno aislado de conejo provocados por la acetilcolina para los espasmolíticos nemotropos o por el cloruro de bario para los espasmolíticos musculotropos.

10

La tabla siguiente contiene los resultados obtenidos.

15

20

25

30

Productos de los Ejemplos	Efectos espasmolíticos sobre el duodeno aislado del conejo (CE ₅₀ mg/l)	
	Frente a acetilcolina	Frente a cloruro bórico
1	5	1,6
2	5	1,2
3	2,5	0,5
5	>5	1,3
8	5	1,3
9	>10	3,6
11	2,5	2,2
12	3	2,2
13	4	2,6
15	5	4
18	>5	2,1
19	>5	3,1

Los productos de la invención ejercen una actividad espasmolítica esencialmente de tipo musculotropo, siendo los más eficaces los de los Ejemplos 3, 2, 5 y 8.

418113



1 UTILIZACION TERAPEUTICA

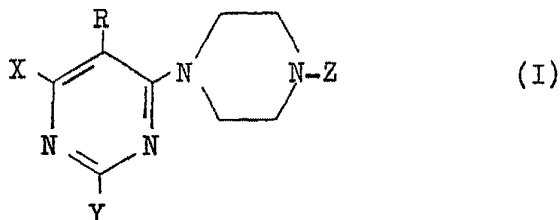
5 Los productos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados en terapéutica humana en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, supositorios, soluciones ingeribles o inyectables, etc, con las indicaciones siguientes: vómitos, náuseas y jaquecas de cualquier origen, espamos digestivos y otros; pueden ser utilizados igualmente como psicotropos, analgésicos, antiserotoninas y espasmolíticos.

10 Pueden ser administrados en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, bolsitas, supositorios, ampollas inyectables, gotas, etc, a dosis unitarias comprendidas según las formas y los compuestos entre 10 y 500 mg, según una posología diaria comprendida entre 50 y 2500 mg.

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

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina de fórmula general:



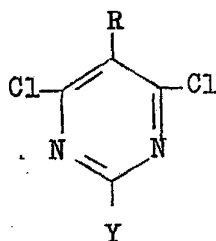
25 donde R representa un grupo metilo o metiltio, X representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, Y representa un grupo acilamino o amino eventualmente sustituido, Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, hidroxietilo o fenilo, a excepción de la
30 2-metilamino-4-N-metilpiperazino-5-metiltio-6-cloro-pirimidi-



418113



1 na, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar
una 4,6-dicloro-pirimidina de fórmula:



con una piperazina de fórmula:



15 en medio anhidro, en presencia de un agente aceptor de ácidos,
a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C y sustituir
eventualmente por un grupo alcoxi el átomo de cloro del pro-
ducto obtenido.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado porque las 2-amino-pirimidinas obtenidas se so-
meten a acilación.

20 3. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIPERA-
CINO-PIRIMIDINAS".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintidos páginas
mecanografiadas.

Madrid, 22 Agosto de 1.973
BERNARDO UNGRIA.

P.D.

30