

30 JUN 1976



21. CIA
e07 D//A61K

CONCEDIDA

4 FEB. 1977

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SOCIETE GENERALE DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (SOGERAS)

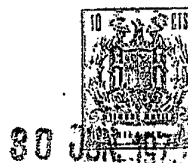
RESIDENCIA: 25 boulevard de l'Amiral Bruix, PARIS

16ème, Francia

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE NUEVAS PIRIDINAS"

Prioridad: Patente francesa n. 75 11154 del 10-4-75



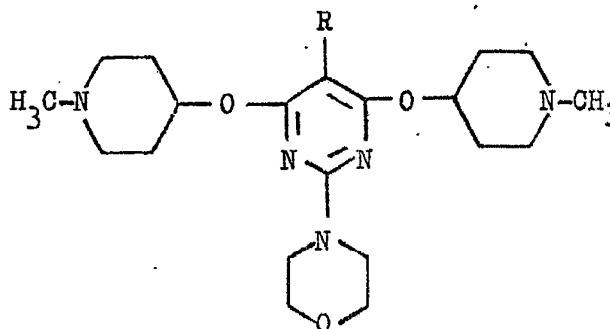
1

Esta invención, realizada en los servicios de la firma solicitante, tiene por objeto nuevas pirimidinas utilizables como medicamentos por sus propiedades hipoglicémicas e hipocolesterolémicas.

5

Estos compuestos pueden ser representados por la fórmula general siguiente:

10



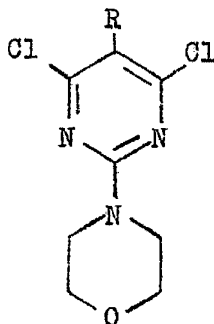
(I)

15

donde R representa un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo, p-clorofenilo o p-clorofenoxi.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

20



(II)

25

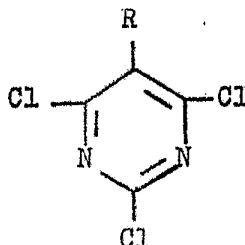
donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con un exceso de N-metil-piperidinol-4 en presencia de un agente alcalino como, por ejemplo, potasa, a una temperatura comprendida entre 50° y 160°C.

30

Los compuestos de fórmula (II), de los que algunos

80 JUN 1973

1 son productos nuevos, pueden ser preparados por reacción de
N-metilmorfolina con un compuesto de fórmula:

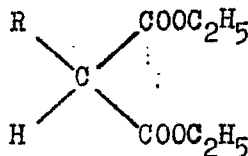


(III)

donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), si-
guiendo el método descrito en la patente estadounidense
10 3.259.623, concedida el 5 de Julio de 1966.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser igualmente
preparados por condensación, en presencia de un alcoholato de
un metal alcalino, de morfolino-4-carboxamídina con un malo-
nato de etilo de fórmula:

15



(IV)

donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y
acción de un agente clorurante como, por ejemplo, oxiclورو
20 de fósforo, sobre el derivado de 4,6-dioxo-2-morfolino-pirimidi-
na obtenido.

Los compuestos de fórmula (III), de los que algunos
son productos nuevos, pueden ser preparados por condensación,
en presencia de un alcoholato de un metal alcalino, de urea
25 con un malonato de etilo de fórmula (IV) y acción de un agen-
te clorurante como el oxiclورو de fósforo sobre el deriva-
do de 2,4,6-trioxo-pirimidina obtenido.

Los ejemplos siguientes, en los que las partes indica-
das se dan en peso salvo indicación en contrario, ilustran la
30 invención sin limitarla. Los análisis centesimales de los pro-



1 doctos descritos han dado resultados cuya desviación con res-
pecto a los resultados teóricos calculados permanece compren-
dida dentro de los límites de error absoluto considerados co-
mo convenientes (+0,3 %).

5 EJEMPLO 1

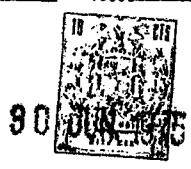
Preparación de 5-(p-clorofenoxi)-2,4,6-tricloro-pirimidina

10 Se prepara una solución de etilato sódico a partir
de 15,4 partes de sodio y 600 partes en volumen de etanol. A
esta solución se añaden 191,3 partes de p-clorofenoximalonato
de etilo y 40 g de urea. La mezcla se calienta a reflujo du-
rante 4 horas. El precipitado obtenido se filtra y después se
disuelve en 1000 partes de agua hirviendo. Se acidula con 100
partes en volumen de ácido clorhídrico 10N. El precipitado que
se forma se filtra y seca. Se obtienen así 140 partes de 5-
15 (p-clorofenoxi)-2,4,6-trioxo-pirimidina que funde a una tem-
peratura superior a 260°C.

20 A una mezcla de 100 partes en volumen de oxiclóru-
ro de fósforo y 45 partes en volumen de dimetilánilina se agre-
gan 40 partes de 5-(p-clorofenoxi)-2,4,6-trioxo-pirimidina,
preparada como se ha indicado antes. La mezcla se calienta a
reflujo durante 2 horas y, después de enfriar, se vierte so-
bre una mezcla de agua y hielo. El precipitado obtenido se
filtra y seca. A continuación se funde y destila a presión
reducida. Así se obtienen, en forma de fracción que pasa a
25 150°C bajo 0,2 mm Hg, 29 partes de 5-(p-clorofenoxi)-2,4,6-
tricloro-pirimidina.

EJEMPLOS 2 a 4

30 Operando como en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el
p-clorofenoximalonato de etilo respectivamente por metoximalo-
nato de etilo, etoximalonato de etilo y p-clorofenilmalonato



de etilo, se obtienen los siguientes productos:
5-metoxi-2,4,6-tricloro-pirimidina, p.f. 68°C
5-etoxi-2,4,6-tricloro-pirimidina, p.f. 54°C
5-(p-clorofenil)-2,4,6-tricloro-pirimidina, p.f. 187°C

EJEMPLO 5

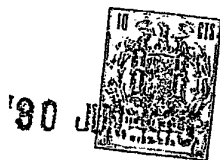
Preparación de 2-morfolino-5-metoxi-4,6-dicloro-pirimidina

En un reactor se introducen 150 partes en volumen de benceno, 34 partes de 5-metoxi-2,4,6-tricloro-pirimidina y 17,7 partes de N-metilmorfolina. Se calienta a reflujo durante 3 horas y después se filtra y evapora la solución. El residuo obtenido se recristaliza en etanol. Así se obtienen 30 partes de 2-morfolino-5-metoxi-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 116°C.

EJEMPLOS 6 a 12

Operando como en el Ejemplo 5, pero sustituyendo la 5-metoxi-2,4,6-tricloro-pirimidina respectivamente por 5-metil-2,4,6-tricloro-pirimidina, 5-etil-2,4,6-tricloro-pirimidina, 5-(n-butil)-2,4,6-tricloro-pirimidina, 5-(p-clorofenil)-2,4,6-tricloro-pirimidina, 5-bencil-2,4,6-tricloro-pirimidina, 5-etoxi-2,4,6-tricloro-pirimidina y 5-(p-clorofenoxi)-2,4,6-tricloro-pirimidina, se obtienen los siguientes productos:
2-morfolino-5-metil-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 86°C
2-morfolino-5-etil-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 95°C
2-morfolino-5-(n-butil)-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 70°C
2-morfolino-5-(p-clorofenil)-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 234°C
2-morfolino-5-bencil-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 90°C
2-morfolino-5-etoxi-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 99°C
2-morfolino-5-(p-clorofenoxi)-4,6-dicloro-pirimidina, p.f. 150°C.

1
5
10
15
20
25
30



1

EJEMPLO 13

Preparación de 2-morfolino-4,6-dicloro-pirimidina

5

10

15

20

Se prepara una solución de etilato sódico a partir de 72 partes de sodio y 1700 partes en volumen de etanol. A esta solución se añaden 258 partes de clorhidrato de morfolino-4-carboxamida. Se calienta durante 15 minutos a reflujo y después se separa por filtración el cloruro sódico formado. Al filtrado se añaden 249 partes de malonato de etilo. Se mantiene durante 10 horas a reflujo. El precipitado obtenido se filtra y después se disuelve en agua. Se acidula con 170 partes en volumen de ácido acético. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca. Así se obtienen 184 partes de 2-morfolino-4,6-dioxo-pirimidina que funde a una temperatura superior a 300°C.

Se disuelven 32 partes de 2-morfolino-4,6-dioxo-pirimidina, preparada como se ha indicado antes, en 150 partes en volumen de oxiclورو de fósforo. Se calienta a reflujo durante 4 horas y, después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua y hielo. El precipitado obtenido se separa por filtración. Por recristalización en etanol se obtienen 15 partes de 2-morfolino-4,6-dicloro-pirimidina que funde a 140°C.

EJEMPLO 14

25

Preparación de 2-morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-metoxi-pirimidina

30

En un reactor se introducen 54 partes de N-metilpiperidinol-4 y 14 partes de potasa en lentejas. Se calienta alrededor de 60°C y después se introducen poco a poco 26,4 partes de 2-morfolino-5-metoxi-4,6-dicloro-pirimidina, manteniendo la temperatura en las proximidades de 60°C. A continuación la



1 mezcla se calienta a 130°C durante 3 horas. Después de enfriar,
 se efectúa una extracción con una mezcla de éter-agua. Se se-
 para la fase orgánica, se lava hasta neutralidad, se seca
 sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por evaporación.
 5 El residuo sólido obtenido se recrystaliza en acetato de etilo y se obtienen 22 partes de 2-morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-metoxi-pirimidina, p.f. 140°C.

EJEMPLOS 15 a 23

10 Se opera como en el Ejemplo 14, sustituyendo la 2-morfolino-5-metoxi-4,6-dicloro-pirimidina por los otros derivados de 2-morfolino-4,6-dicloro-pirimidina cuya preparación ha sido descrita anteriormente. Las proporciones molares de N-metilpiperidinol-4, potasa y derivado de 2-morfolino-4,6-dicloro-pirimidina son las mismas que en el Ejemplo 14.
 15 Así se obtienen los siguientes compuestos (los compuestos se dan en estado de base libre o en estado de sal de la base con un ácido farmacéuticamente aceptable):

Ej.	Compuesto obtenido	P.f.
20	15 2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-metil-pirimidina	124°C
	16 Dibromhidrato de 2-morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-etil-pirimidina	245°C
	17 Diclorhidrato de 2-morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-(n-butil)pirimidina	270°C
25	18 2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-(p-clorofenil)pirimidina	169°C
	19 Diclorhidrato de 2-morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-etoxi-pirimidina	275°C
	20 2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-(p-clorofenoxi)pirimidina	152°C
30	21 2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-bencil-pirimidina	129°C



Ej.	Compuesto obtenido	P.f.
22	2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]-5-cloro-pirimidina	153°C
23	2-Morfolino-4,6-[di(4'-N-metilpiperidil)oxi]pirimidina	130°C

5

PROPIEDADES TOXICOLOGICAS

Las toxicidades agudas de los compuestos de la invención han sido determinadas en el ratón CD 1 (Charles River) por las vías intravenosa y oral. Las DL₅₀, calculadas por el método acumulativo cuántico de Reed, J.J. y Muench, H., Am.

10

J. Hyg., 27, 493 (1938), se encuentran en la tabla siguiente:

Producto del Ejemplo	Toxicidades agudas en el ratón	
	(DL ₅₀ mg/kg)	
	<u>i.v.</u>	<u>v.o.</u>
15	81	atóxico a 900
16	54	alrededor de 525
17	-	alrededor de 225
18	20	alrededor de 600
19	70	alrededor de 600
20	-	superior a 900
21	40	alrededor de 800
22	-	atóxico a 900
23	-	atóxico a 900
24	67	atóxico a 900

25

En conjunto, los productos de la invención son poco tóxicos en el ratón porque, por vía oral, algunos son atóxicos a 900 mg/kg y los otros tienen unas DL₅₀ comprendidas entre 225 y más de 900 mg/kg mientras que, por vía venosa, las DL₅₀ se sitúan entre 20 y 81 mg/kg.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

30

1ª) Propiedades hipocolesterolémicas



1 Los efectos hipocolesterolémicos de los productos de la
invencción han sido estudiados en la rata CD (Charles River)
por vía oral. Los animales, repartidos en grupos de 10, se
5 tratan diariamente por sondeo gástrico durante 4 días consecu-
tivos. Cuatro horas después de la última administración, las
ratas son sacrificadas y se recoge su sangre para proceder a
la determinación de la tasa de colesterol por el método de
Levine, J. y Zak, B., Clin. Acta, 10, 381 (1964).

10 La actividad de las sustancias se evalúa calculando el por-
centaje de variación de la tasa media de colesterol de los
animales tratados con respecto al de los animales testigo.
A continuación se determina la significación estadística de
las diferencias observadas aplicando el ensayo de Student.

15 La tabla siguiente contiene los resultados obtenidos.

Producto del Ej.	Dosis en mg/kg, p.o.	Variación de la colesterolemia en % con respecto a los testigos después de 4 días de tratamiento
15	50	-31 ⁺⁺⁺
16	100	-60 ⁺⁺⁺
17	100	-36 ⁺⁺⁺
20	100	-14 ⁺
18	300	-44 ⁺⁺⁺
20	100	-47 ⁺⁺⁺
21	100	-39 ⁺⁺⁺
25	50	-19 ⁺⁺⁺
22	100	-45 ⁺⁺⁺

Significación de las variaciones:

+ : diferencia significativa para p = 0,05

+++ : diferencia significativa para p = 0,001

30 Los productos de todos estos ejemplos ejercen nota-
bles actividades hipocolesterolémicas, en especial los de los



1 Ejemplos 15, 16, 20 y 22.

2ª) Propiedades hipoglicémicas

5 Las propiedades hipoglicémicas han sido estudiadas en la
 rata macho CD (Charles River) de 200-250 g, en la que se con-
 10 trola la glicemia al cabo de 4 días de tratamiento diario por
 vía oral. La glucosa sérica se determina por el método de
 Hoffman, W.S., J. Biol.Chem., 120, 51 (1937). Se utilizan gru-
 15 pos de 10 ratas y se expresa la actividad hipoglicémica por
 la variación en % de la glicemia media de los animales tra-
 tados con respecto a la de los testigos. Se determina la sig-
 nificación estadística de las diferencias observadas aplican-
 do el ensayo de Student.

Los resultados se encuentran en la siguiente tabla:

15	Producto del Ej.	Dosis en mg/kg, p.o.	Variación en % de la glicemia con respecto a los testigos después de 4 días de tratamiento
	15	50	-12 ⁺
		100	-29 ⁺⁺⁺
	18	300	-35 ⁺⁺⁺
	19	300	-43 ⁺⁺⁺
20	20	300	-27 ⁺⁺⁺
	21	100	-27 ⁺⁺⁺
	23	400	-20 ⁺⁺⁺
	14	200	-24 ⁺⁺⁺

25 Significado de las variaciones:

+: diferencia significativa para p = 0,05

+++ : diferencia significativa para p = 0,001

Los productos de los Ejemplos 18, 19, 20 y 21 ejercen efectos hipoglicémicos especialmente importantes.

APLICACION TERAPEUTICA

30

Los productos de la invención y sus sales con ácidos

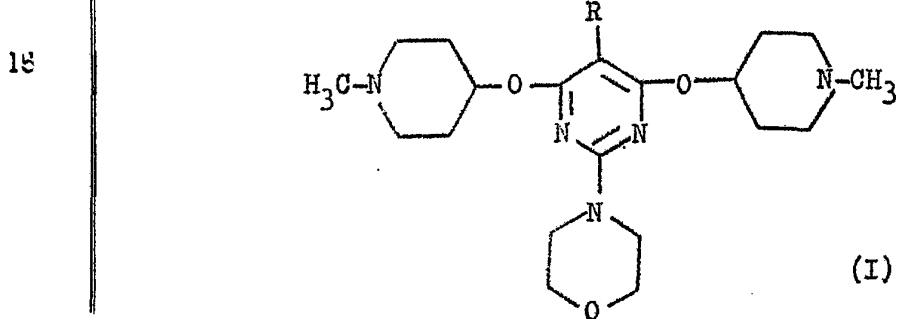
1 farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados en tera-
péutica humana como hipocolesterolémicos y como hipoglicémi-
cos o antidiabéticos.

5 Pueden ser administrados en forma de comprimidos,
grageas, píldoras, sobres, supositorios, gotas, etc, a dosis
unitarias comprendidas, según las formas y los compuestos, en-
tre 25 y 500 mg, siguiendo una posología diaria de 100 a
2500 mg.

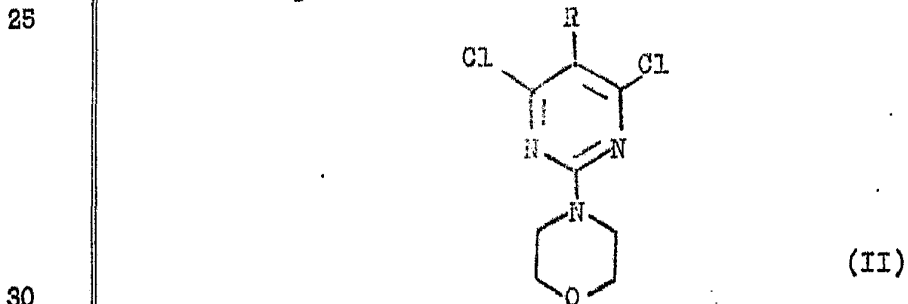
10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas
pirimidinas de fórmula:



20 donde R representa un átomo de hidrógeno o de cloro, un gru-
po alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ben-
cilo, p-clorofenilo o p-clorofenoxi, cuyo procedimiento se
caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



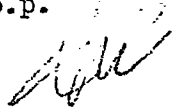
30

1 donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I),
con un exceso de N-metilpiperidinol-4, en presencia de un
agente alcalino, a una temperatura comprendida entre 50º y
160º C.

5 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRIDINAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 30 junio 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30