

440,153

Int. Cl.:

C07D//A61M

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

1er. CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN

RESIDENCIA: 25 Boulevard de l'Amiral Bruix,

PARIS 16eme, Francia.

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO

..... DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 418.113

..... POR UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE NUEVAS PIPERAZINO-PIRIMIDINAS.

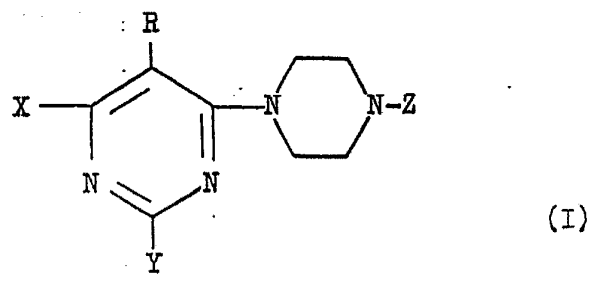
Prioridad: Patente francesa n.º 74 27671 del 9-8-74

TR -1

1

En la solicitud de patente española 418113, presentada el 22 de Agosto de 1973, la firma solicitante ha descrito nuevas piperazinopirimidinas utilizables como medicamentos y que responden a la fórmula general:

5



10

donde R representa un grupo metilo o metiltio, X representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alcóxido de 1 a 5 átomos de carbono, Y representa un radical aromático, un grupo acilamino o amino eventualmente sustituido y Z representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, hidroxietilo o fenilo, a excepción de la 2-metilamino-4-(N-metilpiperazino)-5-metiltio-6-cloro-pirimidina.

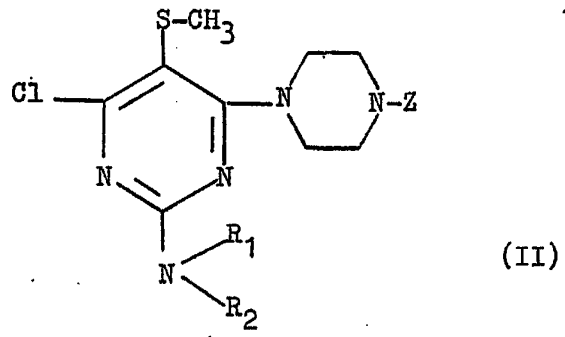
15

La presente solicitud de adición tiene por objeto otros ejemplos de compuestos según la Reivindicación 1 de la Patente Principal española 418.113 (patente francesa 73/24874).

20

Los compuestos de esta adición pueden ser representados por la fórmula general:

25



30

donde Z representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R₂ representa un grupo alquilo lineal de 3 a 6 átomos

1 de carbono, alilo, hidroxietilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos
de carbono, bencilo o p-metoxifenilo y el resto $-NR_1R_2$ pue-
de representar igualmente un grupo morfolino.

5 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados
siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de paten-
te principal utilizando las aminas $H-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ correspondientes.

10 Los compuestos descritos en los ejemplos siguientes han
sido preparados como en el Ejemplo 1 de la solicitud de pa-
tente principal, pero sustituyendo la etilamina por una can-
tidad equimolecular de la amina $H-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ correspondiente y
eventualmente la N-metilpiperazina por una cantidad equimo-
lecular de la N-alkuil-piperazina correspondiente.

15

EJEMPLO 1

2-Alilamino-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pirimi-
dina

Este producto insoluble en agua se presenta en forma de
un polvo cristalino incoloro, soluble en alcohol y en ácido
20 clorhídrico diluido, p.f. 89-90°C (Maquenne).

Análisis:	C %	H %	N %	Cl %	S %
Calculado :	49,76	6,37	22,32	11,32	10,27
Encontrado:	49,73	6,35	22,30	11,10	10,20

EJEMPLO 2

25 2-[N-(β-hidroxietil)amino]-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-me-
tiltio-pirimidina

Cristales incoloros, insolubles en agua, solubles en eta-
nol y en ácido clorhídrico diluido, p.f. 142°C (Maquenne).

30

1	Análisis:	C %	H %	N %	Cl %	S %
	Calculado :	45,35	6,3	22,04	11,18	10,08
	Encontrado:	45,34	6,80	22,25	11,33	10,15

EJEMPLO 3

5 2-Ciclohexilamino-4(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pi-
rimidina

Polvo cristalino incoloro, insoluble en agua, soluble en etanol y en ácido clorhídrico diluido, p.f. 129°C (Köfler).

	Análisis:	C %	H %	N %	Cl %	S %
10	Calculado :	54,00	7,31	19,69	10,00	9,00
	Encontrado:	54,27	7,16	19,90	9,80	8,99

EJEMPLO 4

15 2-(n-Pentilamino)-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-
pirimidina

Polvo cristalino incoloro, muy soluble en etanol, insoluble en agua, soluble en ácido clorhídrico diluido, p.f. 60°C (Köfler).

	Análisis:	C %	H %	N %	Cl %
20	Calculado :	52,40	7,56	20,37	10,33
	Encontrado:	52,56	7,68	20,50	9,94

EJEMPLO 5

25 2-(n-Hexilamino)-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pi-
rimidina

Polvo cristalino incoloro, muy soluble en los disolventes y en especial en etanol, insoluble en agua, soluble en ácido clorhídrico diluido, p.f. 67°C (Köfler).

	Análisis:	C %	H %	N %	Cl %
30	Calculado :	53,76	7,83	19,58	9,94
	Encontrado:	53,79	7,58	19,93	9,89

1

EJEMPLO 6

2-Bencilamino-4-(N-metilpiperazino)-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

5

Producto cristalino blanco, soluble en agua, poco soluble en ácido clorhídrico diluido, soluble en ácido metanosulfónico diluido, p.f. 123°C (Köfler).

Análisis:	C %	H %	N %
Calculado :	56,12	6,05	19,26
Encontrado:	56,08	5,99	19,33

10

EJEMPLO 7

Clorhidrato de 2-(N-metil-N-bencilamino)-4-(N-butilpiperazino)-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

Cristales blancos, insolubles en agua, solubles en dimetilsulfóxido, p.f. 180°C (Köfler).

15

Análisis:	C %	H %	N %
Calculado :	55,25	6,84	15,34
Encontrado:	55,25	6,48	15,21

EJEMPLO 8

2-Morfolino-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pirimidina

20

Cristales incoloros, insolubles en agua, solubles en etanol, solubles en ácido clorhídrico diluido, p.f. 102°C.

Análisis:	C %	H %	N %	Cl %	S %
Calculado :	48,90	6,40	20,37	10,33	9,31
Encontrado:	49,07	6,71	20,83	10,40	9,65

25

EJEMPLO 9

2-Morfolino-4-(N-n-butilpiperazino)-5-metiltio-6-cloro-pirimidina

30

Cristales blancos, insolubles en agua, solubles en etanol y en una solución de ácido metanosulfónico diluido, p.f.

1 70°C.

Análisis:	C %	H %	N %
Calculado :	52,90	7,31	18,15
Encontrado:	52,95	7,36	18,39

5

EJEMPLO 10

2-(n-Propilamino)-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pi-
rimidina

Povlo cristalino incoloro, soluble en etanol, insoluble en agua, soluble en ácido clorhídrico diluído, p.f. 120°C (Köfler).

10

Análisis:	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	49,44	6,97	22,18	11,25
Encontrado:	49,51	6,77	22,45	11,22

EJEMPLO 11

2-(n-Butilamino)-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metiltio-pi-
rimidina

Polvo cristalino soluble en etanol y ácido clorhídrico diluído, insoluble en agua, p.f. 87°C (Köfler).

20

Análisis:	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	50,98	7,28	21,24	10,77
Encontrado:	51,10	7,22	21,40	10,37

EJEMPLO 12

4'-Metoxi-2-fenilamino-4-(N-metilpiperazino)-6-cloro-5-metil-
tio-pirimidina

Polvo cristalino insoluble en agua, soluble en ácido clorhídrico diluído, p.f. 144°C (Köfler).

25

Análisis:	C %	H %	N %	Cl %	S %
Calculado :	53,75	5,80	18,44	9,35	8,43
Encontrado:	54,03	5,80	18,36	9,47	8,60

30

1 Propiedades toxicológicas

Las toxicidades agudas de los compuestos de la invención han sido determinadas en el ratón CD 1 (Charles River) por las vías bral e intravenosa. Las DL₅₀ han sido calculadas por el método acumulativo de Reed, J.J. y Muench, H., Am.J. Hyg., 27, 493 (1938).

Las DL₅₀ obtenidas se encuentran en la siguiente tabla:

Producto del Ejemplo	Toxicidad aguda en el ratón, DL ₅₀	
	i.v.	v.o.
1	46	~ 200
2	89	~ 600
3	89	> 900
4	87	~ 600
5	70	> 900
6	85	~ 525
7	insoluble	atóxico 900
8	110	~ 400
9	insoluble	~ 600
10	60	~ 200
11	98	~ 225
12	83	~ 495

Los productos de la invención son poco tóxicos para el ratón por las vías venosa y oral ya que sus DL₅₀ están comprendidas entre 46 y 110 mg/kg i.v. y entre 200 y más de 900 mg/kg p.o.

25 Propiedades farmacológicas

1 - Actividad anti-emética

30 Las propiedades anti-eméticas de los compuestos de esta invención han sido puestas en evidencia por vía oral en el

1 perro en el ensayo de los vómitos causados por la apomorfina según Chen, G. y Ensor, C., J. Pharmacol, exp. Thérap., 98, 24 (1950).

La tabla siguiente resume los resultados obtenidos.

5.

Producto del Ejemplo	Actividad anti-emética en el perro, DE ₅₀ en mg/kg p.o.
1	0,80
2	0,85
4	1,90
10	5
6	~ 2
7	1,50
8	>5
9	>5
15	10
	0,16
	11
	~ 3

El compuesto del Ejemplo 10 resulta el más intensamente antivomitivo.

2 - Actividad neuroléptica

20 Los efectos neurolépticos de los compuestos de la invención han sido puestos en evidencia en la rata CD (Charles River) por vía oral en el ensayo de la catalepsia según Courvoisier, S., Ducrot, R. y Julou, L. en Psychotropic Drugs, Garattini, S. y Ghetti, V. Edit. - Elsevier Publ. Co., Amsterdam, Londres, New-York, Princeton, 1957, pág. 373, así como

25 en el ratón CD 1 (Charles River) por vía oral en el ensayo de la tracción según Courvoisier, S., Quart.Rev.Psychiat. Neurol. 17, 25 (1916), por una parte y en el ensayo de la motilidad espontánea por otra parte.

30 Esta última técnica consiste en contabilizar los desplaza-

1 mientos de los ratones gracias a un suelo de láminas metálicas que permite registrar la actividad espontánea de los animales durante los cinco primeros minutos después de su introducción en el recinto de medida. Los productos son administrados 60 minutos antes de la medida y se utilizan 10 ratones por dosis. Los resultados se expresan en DE₅₀, que representa la dosis de sustancia capaz de disminuir en un 50 % la motilidad media de los animales tratados con respecto a la del grupo testigo que solo ha recibido el vehículo de administración.

10 La tabla siguiente resume los efectos psicolépticos obtenidos.

Producto del Ejemplo	Rata		Ratón		
	DA ₅₀ (mg/kg) p.o.	Catalepsia (mg/kg) p.o.	DA ₅₀ (mg/kg) p.o.	Tracción, (mg/kg) p.o.	Hipomotilidad DE ₅₀ (mg/kg) p.p.o.
15	1	300	-	-	28
	2	-	-	-	100
	3	300	>300	-	220
	4	400	210	-	80
	5	>300	>300	-	70
20	6	33	45	-	20
	7	-	-	-	160
	8	-	-	-	100
	9	-	-	-	50
	10	>300	-	-	25
25	11	-	-	-	20
	12	-	-	-	60

El compuesto del Ejemplo 6 es el que resulta más activo.

3 - Actividad analgésica

30 Las propiedades analgésicas de los productos de la invención han sido puestas en evidencia en el ratón CD 1 (Char-

1 les River) en el ensayo de las torsiones abdominales dolorosas causadas por la fenilbenzoquinona, según Siegmund, E., Cadmus, R. y Lu, G., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).

5 La tabla siguiente resume las DA₅₀ obtenidas. El compuesto del Ejemplo 6 es el más activo.

Producto del Ejemplo	Prueba con fenilbenzoquinona en el ratón, DA ₅₀ en mg/kg p.o.
1	>100
10 2	>100
3	100
4	100
5	85
6	35
15 7	400
8	>100
9	55
10 10	>400
11	100
20 12	>35

4 - Actividades antiserotoninas

25 Las propiedades antiserotoninas de los compuestos de la invención han sido puestas en evidencia por vía oral en la rata CD (Charles River), mediante la técnica del edema plantar causado por la serotonina, según Theobald, W. y Domenjoz, R. Arzneimittel Forsch., 8, 18 (1958) y en el ratón CD 1 (Charles River) mediante el ensayo de la torsión de la cabeza, según Corne, S.J., Pickering, R.W. y Warner, B.T., Brit. J. Pharmacol., 20, 106 (1963). Los efectos antiserotoninas han sido estudiados igualmente por vía venosa en el co-

1 baya según un método derivado de Konzet, H. y Rossler, R. Arch. exp. Patol. Pharmakol, 195, 71 (1940) frente al bronco-
 5 espasmo inducido por la serotonina. Finalmente, se han estu-
 diado in vitro los efectos antagonistas del espasmo causado
 por la serotonina del útero aislado de rata según Fanchamps,
 A., Doepfner, W., Weidman, H. y Gerletti, A., Schw. Med.
 Worsch., 90, 1040 (1960).

La tabla siguiente resume los resultados obtenidos.

	<u>Rata, p.o.</u>	<u>Ratón, p.o.</u>	<u>Cobaya, i.v.</u>	<u>Utero aisla- do de rata</u>
10	Edema plantar con serotonina, Ej. DA ₅₀ en mg/kg	Torsión de la cabeza, DA ₅₀ en mg/kg	Broncoespas- mo con sero- tonina, DE ₅₀ en mg/kg	Espasmo con serotonina, CE ₅₀ en mg/l
	1 >100	20	0,01	0,02
	2 -	>100	0,16	0,60
15	3 -	67	0,30	0,05
	4 >300	25	0,05	0,05
	5 ~300	55	0,18	0,02
	6 -	17	0,05	0,05
	7 >400	127	-	-
20	8 >100	70	>0,1	0,18
	9 -	80	-	-
	10 -	10	0,05	0,05
	11 >100	13	0,10	0,01
	12 -	27	0,90	0,13

25 Los compuestos de los Ejemplos 10, 11, 1, 4 y 6 son los que presentan las propiedades antiserotoninas más intensas en conjunto.

5 - Actividades espasmolíticas

30 Las propiedades espasmolíticas de los compuestos de la invención se han puesto de manifiesto mediante la técni-

1 ca de Magnus, R., Arch.Ges.Physiol., 102, 123 (1904) frente a los espasmos del duodeno aislado de rata, provocados por acetilcolina para los espasmolíticos neurotropos o por el cloruro bórico para los espasmolíticos musculotropos.

5 La tabla siguiente reúne los resultados observados.

Producto del Ejemplo	Efectos espasmolíticos sobre el duodeno aislado de rata (CE ₅₀ en mg/l)	
	Espasmos con acetilcolina	Espasmos con cloruro bórico
1	1,60	1,00
2	>10	>10
3	0,70	0,25
4	0,50	0,12
5	1,00	0,20
6	0,20	0,17
8	4,50	1,70
10	9,00	0,20
11	1,20	0,30
12	5,50	-

15 Los productos de la invención ejercen sobre todo efectos espasmolíticos de tipo musculotropo. Los más eficaces son los de los Ejemplos 4, 6, 5, 3 y 10.

Utilización terapéutica

25 Los compuestos 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 siguientes indicaciones: vómitos, náuseas y migrañas de cualquier origen espasmos digestivos y otros; igualmente pueden ser utilizados como psicotropos, analgésicos, antiserotoninas y espasmolíticos.

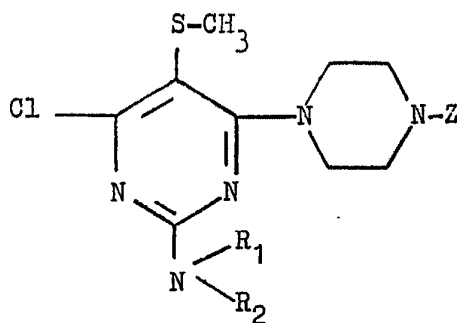
30

1 Pueden ser administrados a dosis unitarias comprendidas, según las formas y los compuestos, entre 10 y 500 mg, siguiendo una posología diaria comprendida entre 50 y 2500 mg.

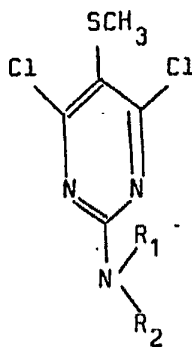
5 En resumen, el 1^{er}. Certificado de Adición que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 418.113 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIPERAZINO-PIRIMIDINAS", consistentes en que los compuestos obtenidos responden a la fórmula general:



20 donde Z representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R₂ representa un grupo alquilo lineal de 3 a 6 átomos de carbono, alilo, hidroxietilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, bencilo o p-metoxifenilo, pudiendo igualmente representar el resto -NR₁R₂ un grupo mofolino, por reacción de una dicloro 4,6 metiltio-5 pirimidina de fórmula general



1 con una piperazina de fórmula $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \diagdown \end{array} \text{N} - \text{Z}$, en medio anhi-
dro, en presencia de un agente aceptor de ácidos y a una -
temperatura comprendida entre 40°C y 120°C .

3 2. Se reivindica por último como objeto sobre
5 el que ha de recaer el 1^{er}. Certificado de Adición que se
solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
PRINCIPAL No. 418.113 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-
PARACION DE NUEVAS PIPERAZINO-PIRIMIDINAS".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de catorce
páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Agosto de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

23

25

30