

23 JUL. 1978

10 ES 11 21 22

NUMERO	460.411
FECHA DE PRESENTACION	5-7-1977

10 A2



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

1er CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76/20775	7-7-76	Francia
77/18471	16-6-77	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C04D, A61K	429.869

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL nº 429.869 concedida el 27 de Marzo de 1976, por: "Procedimiento de preparación de derivados arilamino-pirimidínicos".

71 SOLICITANTE (S)

DELALANDE S.A. (E.4526)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

32, rue Henri Regnault, 92402 Courbevoie, Francia

72 INVENTOR (ES)

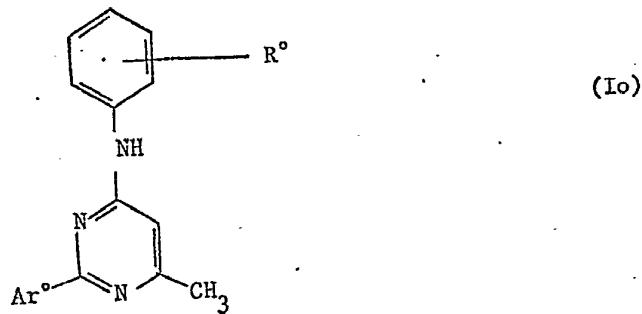
Claude FAURAN, Guy RAYNAUD, Claude GOURET y Guy BOURGERY

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

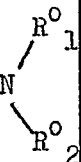
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P-66.342)

1 La solicitud de patente principal española N.º
429.869 tiene como objeto los derivados arilaminopirimidí-
nicos que responden a la fórmula:



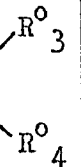
en la cual: Ar^o representa un núcleo fenilo eventualmente
sustituído por uno o varios átomos de halógeno, por un gru-
po trifluorometilo o metilendioxi, por uno o varios agrupa-
mientos metoxi, por un radical alcoholo que contiene como
15 máximo 4 átomos de carbono, o por un grupo dimetilamino; R^o

designa: un agrupamiento carboxamídico de fórmula



20 sin que Ar^o pueda sin embargo representar ni un núcleo orto-
-halofenilo, cuando R^o representa un agrupamiento para-mor-
folinocarbonilo, ni un núcleo para-halofenilo, cuando R^o re-
presenta un agrupamiento orto o meta-morfolino-carbonilo;

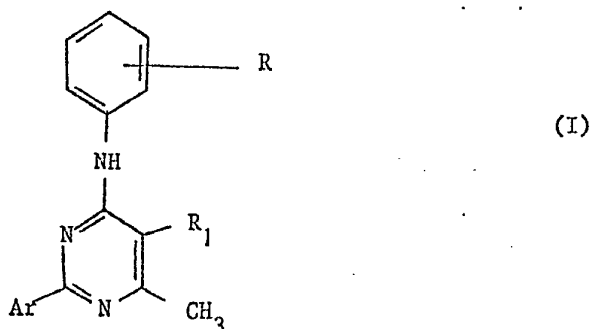
una cadena aminoalcoxi de la fórmula: -O - (CH₂)_n - N



25 un agrupamiento alcoxycarbonilo de la fórmula: - C(=O) - OR^o 5,
o un radical hidroxycarbonilmetilo.

La presente invención, por lo que a ella respec-
30 ta, tiene como objeto los derivados del mismo tipo que res

1 ponden a la fórmula:



5 en la cual R_1 representa: bien sea un grupo metilo, en cuyo
 10 caso: R representa un agrupamiento morfolinocarbonilo de la

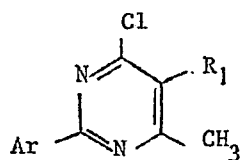
fórmula: $\text{-C}(=\text{O})\text{-N}(\text{morpholine})$, y Ar representa un núcleo fenilo even

15 tualmente sustituido por un átomo de halógeno o por tres
 agrupamientos alcoxi, que contienen de 1 a 3 átomos de car-
 bono y están situados en las posiciones 3, 4 y 5; bien sea
 un átomo de hidrógeno en cuyo caso R representa: un agrupa-
 miento morfolino-2-etilaminocarbonilo de la fórmula:



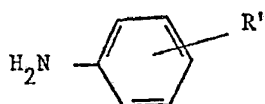
representando entonces Ar un núcleo fenilo; un agrupamien-
 to para-morfolinocarbonilo, representando entonces Ar un
 núcleo fenilo sustituido en posición orto por un átomo de
 halógeno, o un agrupamiento orto- o meta-morfolino-carboni-
 25 lo, representando Ar entonces un núcleo fenilo sustituido
 en posición para- por un átomo de halógeno.

El procedimiento según la invención consiste en
 condensar en ácido acético y en presencia de ácido clorhí-
 drico, aril-2-cloro-4-metil-6-pirimidinas de la fórmula
 (II):



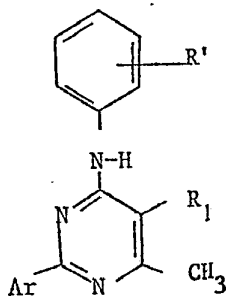
(II)

en la cual Ar representa un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por tres agrupamientos alcoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, situados en las posiciones 3, 4 y 5, y R₁ representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, con derivados anilino de la fórmula (III):



(III)

en la que R' representa, bien sea un agrupamiento morfolino-carbonilo de la fórmula $\text{-C}(=\text{O})\text{-N}$ (where N is part of a morpholine ring) bien sea un agrupamiento etoxicarbonilo, para producir los compuestos nuevos de la fórmula (I'):



(I')

y en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (I'), en la que R' representa el agrupamiento etoxicarbonilo, con la morfolino-2-etilamina en presencia de etilato sódico.

Los ejemplos que siguen, se dan a título de ejem-

1 plos para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1: (para-morfolino-2-etilaminocarbonil)anilino-4-metil-6-fenil-2-pirimidina.

Número de código: 75 0262

5 1ª etapa : para-carbetoxi-anilino-4-metil-6-fenil-2-pirimidina

Número de código: 75 0076

Una solución de 20,4 g (0,1 moles) de fenil-2-cloro-4-metil-6-pirimidina, 16,5 g (0,1 moles) de amino-4-benzoato de etilo y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado en 200 ml de ácido acético, se lleva a 90°C, durante una hora. Seguidamente, se diluye con ayuda de 2,5 litros de agua, se alcaliniza con amoníaco concentrado, se filtra y se recristaliza en agua.

15 Punto de fusión: 156°C

Rendimiento: 60 %

Fórmula empírica: $C_{20}H_{19}N_3O_2$

Análisis elemental:

	C	H	N
20 Calculado (%)	72,05	5,74	12,61
Encontrado (%)	71,76	5,94	12,92

2ª etapa: (para-morfolino-2-etilaminocarbonil)anilino-4-metil-6-fenil-2-pirimidina.

Número de código: 75 0262

25 Se disuelven 1,6 g de sodio en 150 ml de etanol. A la solución así obtenida, se añaden 18,2 g (0,14 moles) de morfolino-2-etilamina y 23 g (0,069 moles) de para-carbetoxi-anilino-4-metil-6-fenil-2-pirimidina obtenida en la etapa precedente. Se lleva a reflujo durante 7 horas, se evapora, se cristaliza en éter el aceite obtenido, puri-

30
03087

1 fica por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo (100 %) a cloroformo/metanol (50/50) y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 185°C

5 Rendimiento: 17 %

Fórmula empírica: $C_{24}H_{27}N_5O_2$

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	69,04	6,52	16,78
10 Encontrado (%)	68,74	6,45	16,75

EJEMPLO 2: para-clorofenil-2-para-morfolino-carbonilanilino-4-dimetil-5,6-pirimidina.

Número de código: 76 0441

15 Se lleva a 90°C, durante una hora, una solución de 12,5 g (0,05 moles) de para-clorofenil-2-cloro-4-dimetil-5,6-pirimidina, 10,3 g (0,05 moles) de para-morfolinocarbonilanilina y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado, en 150 ml de ácido acético. Después se diluye en 1,2 l de agua, se alcaliniza con amoníaco concentrado, se filtra y se recristaliza en butanol. Se obtienen así 11 g del producto deseado.

20

Punto de fusión: > 260°C

Rendimiento: 51 %

Fórmula empírica: $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$

25 Peso molecular: 422,90

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	65,32	5,48	13,25
30 Encontrado (%)	65,10	5,47	13,38

1

Los derivados relacionados en la Tabla I siguiente, han sido preparados poniendo en práctica el modo de operar de la primera etapa del Ejemplo 1 o del Ejemplo 2.

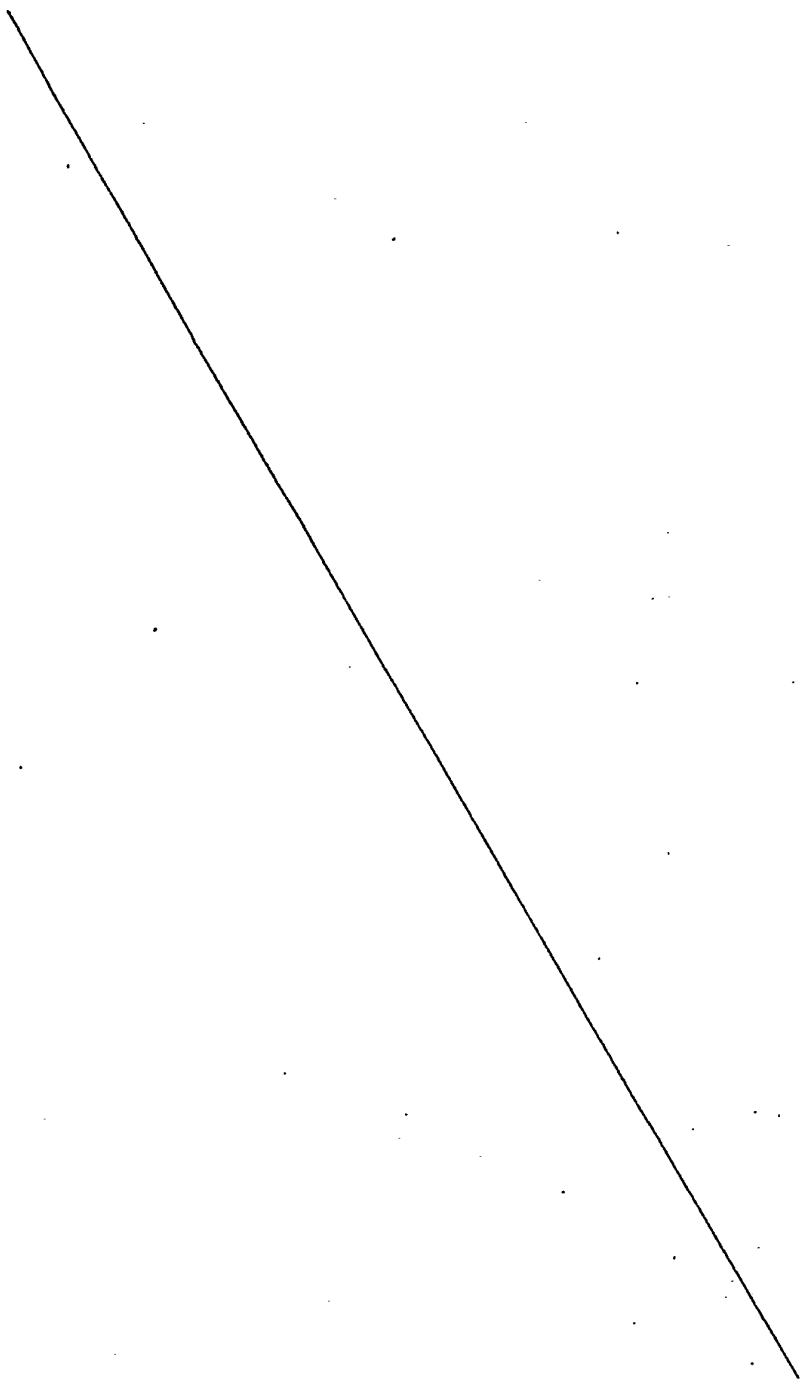
5

10

15

20

25

30
03087

1
5
10
15
20
25
30
03087

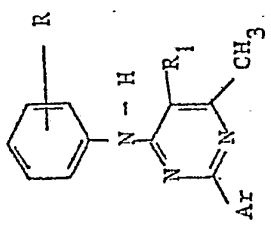
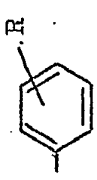
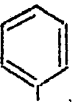
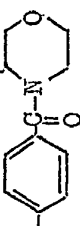
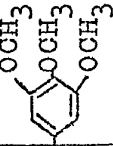
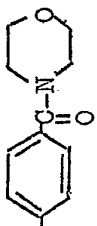


TABLA I

Número de código	Ar	R ₁	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
									Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H
76 0324		H		base	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	408,88	200	65	Calculado (%) Encontrado (%)	64,62	5,18	13,70
76 0325	"	H		base	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	408,88	254	70	Calculado (%) Encontrado (%)	64,62	5,18	13,70
76 0326		H		clorhidrato	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	445,34	260	42	Calculado (%) Encontrado (%)	59,33	4,98	12,58

TABLA I (continuación)

Número de código	Ar	R ₁		Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
									Calculado (%)	Encontrado (%)	N	
76 0289		CH ₃		base	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	388,45	212	61	Calculado (%)	71,11	6,23	14,42
76 0442		CH ₃		base	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂	478,53	244	51	Calculado (%)	71,40	6,52	14,21
									Encontrado (%)	65,25	6,32	11,71
									Encontrado (%)	65,24	6,51	11,49

1 Los derivados de la fórmula (I) han sido ensaya-
dos con animales de laboratorio y han mostrado propiedades
antianóxicas, que han sido puestas en evidencia mediante el
ensayo de la hipoxia hipobárica descrito por LAURESSERGUES
5 y colaboradores (Thérapie 26, 741, 1971).

Los derivados de la fórmula (I) se administran por
vía intraperitoneal a lotes de 10 ratones macho (T.O.P.S. -
C.R.F.), 30 minutos antes de ser colocados en un desecador
de vidrio, en el que se crea una presión barométrica de 190
10 mm Hg en el espacio de 30 segundos. El tiempo de superviven-
cia de los ratones se aprecia mediante la detención respira-
toria. La significación del efecto con relación al de los
testigos no tratados se calcula para el umbral $P = 0,05$ me-
diante el ensayo t.

15 A título de ejemplos, la tabla II siguiente rela-
ciona, para los derivados según la invención, la primera do-
sis que protege significativamente por vía intraperitoneal.

El efecto protector ha sido revelado para una do-
sis por lo menos igual (3,12 mg/kg/i.p.) a la de la Vinca-
mine tomada como testigo de actividad (G. PERRAULT, M. LIU-
20 TKUS, R. BOULU y P. ROSSIGNOL - J. Pharmacol. (Paris) 1976,
7, (1), 27).

La Tabla II relaciona igualmente los resultados
obtenidos mediante la puesta en práctica del mismo procedi-
25 miento, pero efectuando la administración de los compuestos
ensayados, por vía oral, y efectuándose el ensayo después
de haber transcurrido el tiempo de una hora desde la admi-
nistración.

TABLA II

Compuesto ensayado	Ensayo de 1ª dosis de protección significativa	
	Vía intraperitoneal (mg/kg)	Vía oral (mg/kg)
<u>Derivados según la invención</u>		
75 0262	3,12	inactivo a 25
76 0324	3,12	" "
76 0325	3,12	" "
76 0326	3,12	" "
76 0289	3,12	" "
76 0441	3,12	12,5
76 0442	0,78	12,5
<u>Compuestos de referencia</u>		
Vincamine	3,12	25

Como se deduce de la comparación entre las dosis farmacológicamente mencionadas anteriormente, y las dosis relacionadas en la Tabla III siguiente, la separación entre dichas dosis es suficiente para permitir la utilización de los derivados de fórmula (I) en terapéutica.

TABLA III

Compuestos ensayados	Dosis administrada en el ratón - (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de mortalidad (%)
<u>Derivados según la invención</u>		
75 0262	1 000	0
76 0324	1 000	0
76 0325	1 000	0

1

TABLA III (continuación)

Compuestos ensayados	Dosis administrada en el ratón - (mg/kg/p.o.)	Porcentaje de mortalidad (%)
76 0326	1 000	0
76 0289	1 000	0
76 0441	1 000	0
76 0442	1 000	0
<u>Compuestos de referencia</u>		
Vincamine	1 000	50

5

10

15

20

25

30

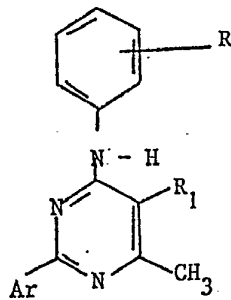
Los derivados de la fórmula (I) están indicados para el tratamiento de las insuficiencias cerebrales relacionadas con un defecto de oxigenación de los tejidos.

Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 50 a 500 mg de principio activo (de 2 a 6 por día), en forma de solución que contiene de 0,5 a 5% de principio activo (de 20 a 60 gotas, de 2 a 6 veces por día) y por vía parenteral, en forma de ampollas inyectables, que contienen de 50 a 500 mg de principio activo (de 1 a 3 por día).

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 429.869, concedida el 27 de Marzo de 1976: "Procedimiento de preparación de derivados arilamino-pirimidínicos", refiriéndose dichas mejoras a un procedimiento de preparación de los compuestos que responden a la fórmula

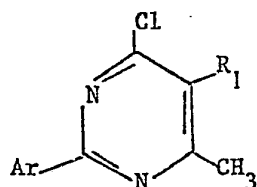


en la cual R_1 representa: bien sea un grupo metilo, en cuyo caso: R representa un agrupamiento morfolinocarbonilo de la

fórmula: $\text{C} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, y Ar representa un núcleo fenilo, even

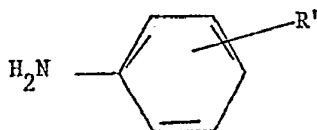
tualmente sustituido por un átomo de halógeno o por tres agrupamientos alcoxi, que contienen de 1 a 3 átomos de carbono y situados en las posiciones 3, 4 y 5; bien sea un átomo de hidrógeno, en cuyo caso R representa: un agrupamiento

1 morfolino-2-etilaminocarbonilo de la fórmula: $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-$
 5 $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$, representando Ar entonces un núcleo fenilo, un agrupamiento para-morfolinocarbonilo, representando Ar entonces un núcleo fenilo sustituido en orto por un átomo de halógeno, o un agrupamiento orto- o meta-morfolinocarbonilo, representando Ar entonces un núcleo fenilo sustituido en posición para por un átomo de halógeno, caracterizados porque dicho procedimiento consiste en condensar en ácido acético y en presencia de ácido clorhídrico, aril-2-cloro-4-metil-6-pirimidinas de la fórmula (II):



(II)

15 en la cual: Ar representa un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por tres agrupamientos alcoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono y situados en posición 3, 4 y 5, y R_1 representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, con derivados anilino de la fórmula (III):

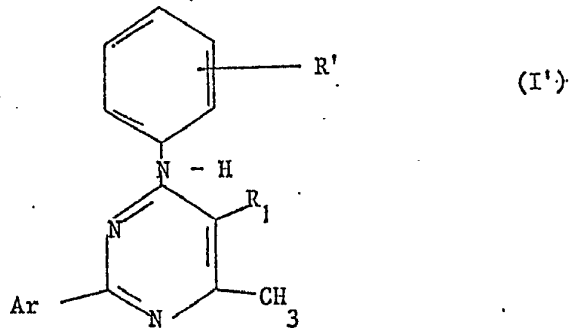


(III)

25 en la que R' representa, bien sea un agrupamiento morfolinocarbonilo de la fórmula $-\text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$, bien sea un agrupamiento

30 O etoxicarbonilo, para producir los compuestos nuevos

1 de la fórmula (I'):



10 y en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (I'), en la que R' representa el agrupamiento etoxicarbonilo, con la morfolino-2-etil-amina en presencia de etilato sódico.

15 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 429.869 concedida el 27 de Marzo de 1976 por: "Procedimiento de preparación de derivados arilamino-pirimidínicos".

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

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

20

Madrid,

30. AGO. 1977

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder

25

30

03087

VAL.-