



ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 462.071	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	2-9-1.977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 36523/76	3-9-76	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-2,6-DICLOROFENIL-2-AMINOPIRIMIDINA"

(71) SOLICITANTE (S) SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES (PC Cas 147)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 4, rue Théodule-Ribot, 75017 París, Francia
--

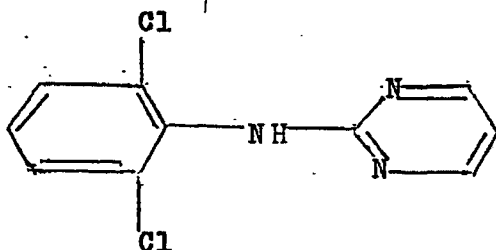
(72) INVENTOR (ES) André Esanu

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.776)

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto nuevo, que tiene interés en el campo farmacéutico. El nuevo compuesto es la N-2,6-diclorofenil-2-aminopirimidina, que tiene la fórmula:

5



10

Este compuesto tiene interés porque indica actividad analgésica, como se ha demostrado por ensayos del síndrome del dolor usando ácido acético (Koster) o fenilbenzoquinona (Siegmond).

15

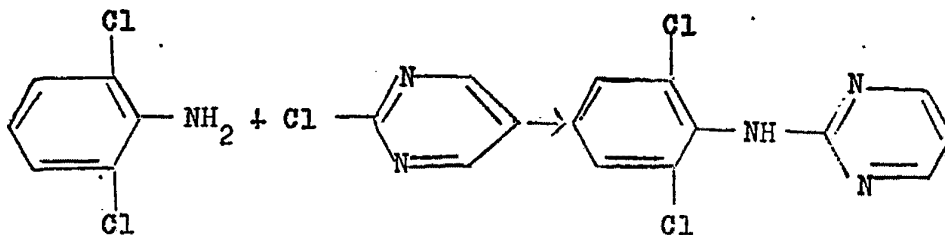
El compuesto de la invención es un producto cristalino amarillo con fórmula $C_{10}H_7Cl_2N_3$ y un punto de fusión de $190^{\circ}C$. Es soluble en cloroformo y sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente, pero insoluble en agua, etanol y transcutool.

20

Se puede preparar según la presente invención haciendo reaccionar 2,6-dicloroanilina y 2-cloropirimidina, en solución en dimetilformamida y en presencia de hidruro sódico, a una temperatura que no exceda de $40^{\circ}C$.

25

La reacción transcurre según el siguiente esquema:



30

La presente invención se ilustra por el siguiente ejemplo:

Ejemplo

5 En un reactor de 2 litros provisto de medios de calentamiento, enfriamiento y agitación se vertieron 250 ml de dimetilformamida y 24,5 g de hidruro sódico (0,51 moles). La mezcla se calentó a 40-50°C, y luego se añadió una solución que contenía, en 300 ml de dimetilformamida, 82,6 g (0,51 moles) de 2,6-dicloroanilina. La 10 agitación se mantuvo durante 75 minutos, en el cual tiempo se obtuvo una solución parda. Esta solución se enfrió a 20°C y se añadió lentamente, durante un periodo de 90 minutos, a una solución que contenía, en 200 ml de dime- 15 tilformamida, 59,5 g (0,51 moles) de 2-cloropirimidina. Durante la adición la temperatura se elevó a 35°C.

Se mantuvo la agitación durante la noche, y se evaporó la dimetilformamida. El residuo se trató 3 veces con óxido de isopropilo, lo que condujo a un producto 20 pastoso que se lavó con agua y se recristalizó con 300 ml de acetonitrilo. Tras separación y secado se obtuvieron 61 g (rendimiento 61%) de un producto cristalino amarillento que fundía a 190°C, cuyo análisis estaba de acuerdo con la fórmula general $C_{10}H_7Cl_2N_3$.

25

TOXICIDAD

La toxicidad oral se ha determinado en ratones y ratas hembra; en ratones, la DL 50 es más de 6,5 g/kg, y en ratas la DL 50 es 4,72 g/kg. El compuesto según la 30 invención presenta, por tanto, baja toxicidad. Esto se ha

confirmado por administración oral subcrónica a ratas.

FARMACOLOGIA

5 El compuesto de la invención se ha sometido a
diversos ensayos que han mostrado una marcada acción anal-
gésica, que se ha puesto en evidencia por el ensayo de
Koster (DE 50, oral, 3 mg/kg) y por el ensayo de Siegmund
(DE 50, oral, 4,5 mg/kg). Esta parece ser acción del tipo
periférico, y no del central, lo que es ventajoso, más en
10 particular respecto a efectos secundarios.

CLINICA

15 El compuesto de la invención se ha experimen-
tado clínicamente en 21 casos de diversos dolores, inclu-
yendo 2 casos de cáncer, 6 roturas de miembros, y 3 coxar-
trosis.

20 En esos casos, solo 1 no fué afectado en abso-
luto por el tratamiento, 1 ha de ser considerado como du-
doso, 12 fueron muy favorables (fuerte atenuación del do-
lor) y 7 tuvieron como resultado una curación total.

Todos los pacientes tratados habían recibido
previamente otro tratamiento, sin ningún resultado en to-
dos los casos.

25 Concurrentemente con el compuesto de la inven-
ción se administró también una preparación placebo, y se
ha observado que en ningún caso tuvo el placebo acción al-
guna.

30 Todos los casos tratados recibieron 2 ó 3 ve-
ces al día una cápsula de gelatina que contenía 30 mg de
sustancia activa. Respecto a la tolerancia, no se ha ob-

-servado fenómeno significativo alguno. Duración de los tratamientos: de 2 a 18 días.

POSOLOGIA

5

El compuesto según la invención se puede presentar en cualquier forma terapéuticamente aceptable, tal como: tabletas, cápsulas de gelatina, suspensiones y similares; más particularmente se puede usar la cápsula de gelatina, conteniendo cada unidad de 10 a 100 mg del compuesto de la invención.

10

15

20

25

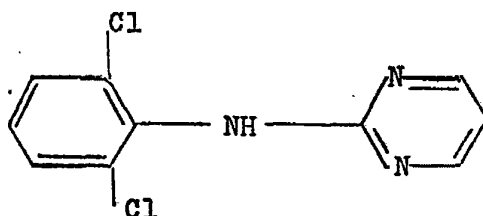
30

03107

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de N-2,6-diclorofenil-2-aminopirimidina de fórmula:



consistente en hacer reaccionar 2,6-dicloroanilina y 2-cloropirimidina, en solución en dimetilformamida y en presencia de hidruro sódico, preferiblemente a una temperatura que no exceda de 40°C.

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-2,6-DICLOROFENIL-2-AMINOPYRIMIDINA".

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

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

Madrid, 18.OCT.1977

P.A.

Fernando de Siza
Por Poder