

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11 21	NUMERO 470727	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13-Junio-1.978	

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 27 27 469,7	32 FECHA 18-6-77	33 PAIS R.F.A.
---	---------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS HEXAHIDROPIRIMIDINAS"

71 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/A006)
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana
--

72 INVENTOR (ES) Rolf-Ortwin Weber, Hiristo Anagnostopulos y Ulrich Gebert.
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.154)

MCS/.

BAD ORIGINAL

1 La presente invención se refiere a nuevas hexahidropirimidinas incluidas sus sales, a un procedimiento para su preparación y a medicamentos, que contienen estos nuevos compuestos como sustancias activas.

5 1-(3-trifluorometilfenil)-4-etil- ó -propil-piperazinas, que están sustituidas en posición ω en la parte alcoholo, se describen como anoréxicas abarcándose juntamente por la definición general también derivados con el grupo 2,4-dioxo-3-hexahidropirimidinilo en posición ω , pero sin sustituyentes unidos en C⁵ y/o C⁶, sin que se publiquen no obstante tales compuestos.

10 Es sabido que se emplean Pizotifen así como Metisergid como agentes contra la jaqueca en virtud de su efecto antagónico de serotonina. Recientemente se informó también sobre éxitos en el tratamiento de la jaqueca con el agente terapéutico vascular Benciclan, el cual junto a un débil antagonismo de serotonina posee especialmente la propiedad de inhibir la aglomeración de trombocitos.

15 Sorprendentemente se ha hallado ahora que las nuevas hexahidropirimidinas, estructuradas de manera completamente diferente, de la fórmula general (I), (véase hoja de fórmulas), en la que

20 R¹ significa hidrógeno, alcoholo con 1 hasta 2 átomos de carbono, fenilo o toliilo,

25 R² hasta R⁵ significan hidrógeno o alcoholo con hasta 2 átomos de carbono, siendo R² hasta R⁵ iguales o diferentes, R⁶ significa hidrógeno, un anillo de benceno condensado o 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo de alcoxí con 1 hasta 3 átomos de carbono, halógeno, nitro, hidroxí o alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que está

30

1 no sustituido o sustituido con por lo menos un átomo de halógeno, siendo el halógeno en cada caso flúor, cloro, bromo y/o yodo,

A significa un enlace simple o el grupo $C_6H_5-\overset{|}{\underset{|}{CH}}$,

5 Q significa un enlace simple, alcoholeno no ramificado o ramificado con $n = 2$ hasta 6 átomos de carbono, estando por lo menos 2 átomos de carbono entre ambos átomos de nitrógeno, o un alcoholeno que está sustituido con a lo sumo $(n-2)$ grupos hidroxilo, estando los grupos OH en posición diferente de la geminal con respecto a nitrógeno,

10 X significa oxígeno o azufre y

Z significa nitrógeno o un grupo $-\overset{|}{\underset{|}{CH}}$

15 además de tener otras propiedades farmacológicas valiosas con buena compatibilidad, constituyen sobre todo antagonistas de serotonina altamente eficaces y al mismo tiempo inhibidores vigorosos de aglomeración de trombocitos. Por ello entran en consideración especialmente para la terapia contra la jaqueca.

20 Objeto de la invención son por tanto compuestos de la fórmula (I) incluidas sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos y/u orgánicos adecuados.


25 Además de las valiosas propiedades farmacológicas ya mencionadas, los compuestos según la invención manifiestan actividad antihistamínica, un aumento de la fluidez de eritrocitos, en parte también efecto psicótropo, un débil antagonismo de bradiquinina así como efectos hipotensores.

30 Son especialmente interesantes compuestos de la fórmula (I), en los que en sí o preferentemente combinados R^1 significa alcoholilo con 1 hasta 2 átomos de carbono, R^2 , R^3 significan hidrógeno o alcoholilo con 1 hasta 2 átomos

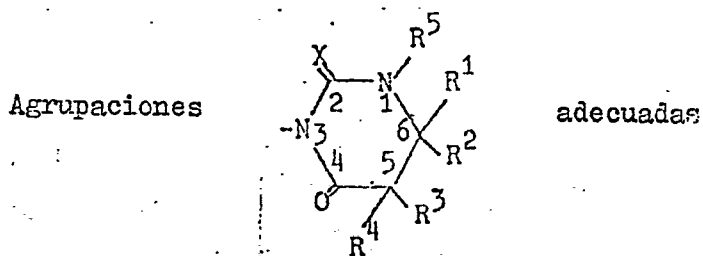
- 1 de carbono,
- 2 R^4, R^5 significan hidrógeno,
- 3 R^6 significa hidrógeno, halógeno, halogenoalcohilo con hasta
- 4 2 átomos de carbono y 3 átomos de halógeno, preferente-
- 5 mente átomos de flúor,
- 6 A significa un enlace simple,
- 7 Q significa una cadena de alcoholeno no ramificada con 2
- 8 hasta 3 átomos de carbono,
- 9 X significa oxígeno o azufre y
- 10 Z significa nitrógeno.

De éstos son especialmente preferidos aquéllos en los que R^1 significa metilo, uno de los radicales R^2 y R^3 significa metilo y el otro significa hidrógeno y R^6 significa hidrógeno o flúor en posición 4, tal como los compuestos n.ºs 9, 11 y 16 hasta 18 de la tabla IV.

Si R^6 representa un grupo CH_3 que se encuentra en posición 3, preferentemente también: uno de los radicales R^1 hasta R^5 es diferente de hidrógeno o A es C_6H_5-CH o Q es un enlace simple o tiene por lo menos 4 átomos de carbono o X es un átomo de azufre o Z es $-OH$.

Agrupaciones  A - adecuadas

son por ejemplo fenilo, 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo, 2,6-dimetilfenilo o 3,4-dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo, naftilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, trifluorometilfenilo o difenilmetilo.



1 son por ejemplo 5,6- ó 6,6-dimetil-5,6-dihidrouracil-3-ilo;
5,6- ó 6,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracil-3-ilo; 1,6,6-tri
metil-2-tio-5,6-dihidrouracil-3-ilo; 1,6,6-trimetil-5,6-di-
hidrouracil-3-ilo; 6-fenil-5,6-dihidrouracil-3-ilo; 6-metil-
5 -5,6-dihidrouracil-3-ilo y 5,6-dihidrouracil-3-ilo.

Miembros de puente Q adecuados representan además
de un enlace simple, por ejemplo etileno, propileno, buti-
leno, pentileno, hexileno, 2-hidroxipropileno o 2-hidroxi-
butileno, pudiendo estar asimismo ramificados los radicales
10 con por lo menos 3 átomos de carbono, de tal manera que es-
tán todavía en la cadena por lo menos 2 átomos de carbono.
Eventuales grupos OH no deben estar en posición geminal con
respecto a un átomo de nitrógeno.

Objeto de la invención es también un procedimiento
15 para la preparación de los compuestos, mencionados anterior-
mente, de la fórmula (I), que se caracteriza por el hecho
de que se cicliza un compuesto de la fórmula (II) (véase
hoja de fórmulas), en que R^7 significa hidrógeno o alcohilo
lo con 1 a 4 átomos de carbono, con separación de R^7OH pa-
20 ra formar el compuesto I o se hace reaccionar un compuesto
de la fórmula (III) (véase hoja de fórmulas) con un halogenu-
ro de ácido 3-isocianato- ó 3-isotiocianato-alcancarboxílico
de la fórmula (IV) (véase hoja de fórmulas) o con un di-
halogenuro de la fórmula (IVa) (véase hoja de fórmulas),
25 siendo preferido en cada caso el cloruro, con salida de ha-
logenuro de hidrógeno para formar una hexahidropirimidina
de la fórmula (I).

La ciclización puede efectuarse de diferente mane-
ra según métodos de condensación usuales. Por ejemplo, pue-
de efectuarse en un disolvente adecuado y/o en presencia de
30

1 ácidos minerales y/o calentando la mezcla de reacción re-
sultante en la síntesis del compuesto II o la sustancia
pura (II) aislada a partir de la misma. Compuestos, en los
que R⁷ representa hidrógeno, pueden ciclizarse muchas veces
5 de manera especialmente buena con ayuda de ácidos minerales,
tales como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados, prefe-
rentemente de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico en
un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropa-
nol. Sin embargo la ciclización puede lograrse también, lo
10 que es preferido, calentando las sustancias puras con sepa-
ración de agua o sin adición de disolvente ni de ácido por
medio de agentes deshidratantes adecuados, tales como clo-
ruro de acetilo o anhídrido de ácido acético. Se trabaja
convenientemente en el punto de ebullición del disolvente
15 o agente de condensación correspondiente.

La ciclización de compuestos, en los que R⁷ es al-
coholo, se realiza preferentemente en un disolvente adecua-
do y/o en presencia de ácidos minerales, por ejemplo los
ácidos y alcoholes mencionados anteriormente. En el caso de
20 compuestos, en los que X es azufre, es especialmente preferi-
da la ciclización en disolventes sin adición de ácidos mine-
rales. Es posible también hidrolizar compuestos de la fórmu-
la (II), en los que R⁷ significa alcoholo con 1 hasta 4 áto-
mos de carbono, primeramente con un hidróxido de metal al-
calino para formar un compuesto de la fórmula (II), en la
25 que R⁷ significa hidrógeno, y ciclizar éste a continuación.
Esta hidrólisis puede realizarse con ventaja en medio acu-
oso o acuoso-acetónico o acuoso-alcohólico, teniendo el al-
cohol convenientemente 1 hasta 3 átomos de carbono.

1 y (IVa) se realiza ventajosamente en disolventes inertes
frente a los participantes en la reacción en las condicio-
nes de reacción, tales como cloruro de metileno, cloroformo,
5 tolueno o xileno, preferentemente en presencia de aminas
terciarias, tales como trietilamina, tributilamina o piri-
dina, o también solamente en las aminas terciarias puras o
en disolventes apróticos intensamente polares, tales como
10 dimetilformamida, enfriándose convenientemente al comienzo
de la reacción y calentándose a ebullición hacia el final
de ella.

Se prefiere la preparación de los compuestos (I)
según la invención empleando productos intermedios confor-
mes a la fórmula (II), que pueden obtenerse de diferentes
maneras. Así se obtienen, por ejemplo, compuestos de la fór-
15 mula (II), en los que R⁵ significa hidrógeno.

a) mediante reacción de una amina de la fórmula general
(III) (véase hoja de fórmulas) con un éster de ácido 3-iso-
cianato- ó 3-isotiocianatoalcanocarboxílico de la fórmula
(V) (véase hoja de fórmulas) o compuestos de la fórmula (II),
20 en los que R⁵ significa hidrógeno o alcohol,

b) haciendo reaccionar una amina de la fórmula (III) pri-
meramente con un compuesto de la fórmula (VI) (véase hoja
de fórmulas) para formar un imidazol de la fórmula (VII)
(véase hoja de fórmulas) y haciendo reaccionar éste a con-
25 tinuación después de, o preferentemente sin, aislamiento
intermedio con un derivado de ácido 3-aminoalcanocarboxílico
de la fórmula (VIII) (véase hoja de fórmulas) como tal o en
forma de una de sus sales por adición de ácido, o

c) haciendo reaccionar una amina de la fórmula (III) con un
30 halogenuro de carbamilo de la fórmula (IX) (véase hoja de

1 fórmulas), en que Hal es preferentemente cloro, para formar un halohidrato de un compuesto de fórmula (II).

5 Sustancias de partida adecuadas de la fórmula (III) son por ejemplo 1-fenil-4-(3-aminopropil)-piperazina, 1-(2-metilfenil)- y 1-(3-metilfenil)-4-(3-aminopropil)-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-, 1-(3-metoxifenil)- y 1-(4-metoxifenil)-4-(3-aminopropil)-piperazina, 1-(3,4-dimetilfenil)- y 1-(2,6-dimetilfenil)-4-(3-aminopropil)-piperazina, 1-(3-trifluorometilfenil)-, 1-(1-naftil)- y 1-(4-fluorofenil)-4-(3-aminopropil)-piperazina, 1-fenil-4-(2-aminoetil)-piperazina, 1-(2-metoxifenil)-4-(2-amidacetil)-piperazina, 1-(4-metoxifenil)-4-(5-aminopentil)-piperazina, 1-(3-trifluorometilfenil)-4-(4-aminobutil)-piperazina, 1-difenilmetil-4-(3-aminopropil)-piperazina, 4-fenil-1-(3-amino-propil)-piperazina, 1-fenil-4-(4-aminobutil)-piperazina, 1-fenil-4-(5-aminopentil)-piperazina, 1-fenil-4-aminopiperazina o 4-fenil-1-(2-aminoetil)-piperidina.

15 Esteres adecuados de ácido 3-isocianato- o isotiocianato-alcancarboxílico de la fórmula (V) son por ejemplo 20 éster metílico y éster etílico de ácido 3-isocianatoisovalérico, éster n-propílico y éster isopropílico de ácido 3-isocianatoisovalérico, los diferentes ésteres butílicos de ácido 3-isocianatoisovalérico, éster metílico y etílico de ácido 3-isotiocianatoisovalérico, éster n-propílico y éster 25 isopropílico de ácido 3-isotiocianatoisovalérico los diferentes ésteres butílicos de ácido 3-isotiocianatoisovalérico, éster metílico de ácido 2-metil-3-isocianatobutírico, éster metílico de ácido 2-metil-3-isotiocianatobutírico, éster metílico de ácido 3-fenil-3-isocianatopropiónico y éster metílico de ácido 3-isocianatopropiónico.

30

1 Derivados adecuados de ácido 3-aminoalcancarboxí-
lico de la fórmula (VIII) son por ejemplo los que correspon-
den a los compuestos de isocianato mencionados anteriormen-
te y contienen en posición 3, en lugar del grupo isocianato,
5 un grupo amino, tal como éster metílico de ácido 3-aminoiso-
valérico, éster metílico de ácido 3-amino-2-metil-butírico
y éster metílico de ácido 3-aminopropiónico, además éster
metílico de ácido 3-metilaminoisovalérico.

10 En el modo de procedimiento a) se trabaja conve-
nientemente en disolventes inertes frente a los participan-
tes en la reacción, tales como xileno, tolueno, mesitileno,
benceno, cloruro de metileno o cloroformo, a saber de mane-
ra preferida en el punto de ebullición del disolvente; sin
embargo, la reacción puede realizarse también a temperatu-
15 ra ambiente, calentándose por lo regular por sí misma la
mezcla de reacción. A continuación se elimina el disolvente,
convenientemente a presión reducida, y el compuesto inter-
medio II, después de purificación mediante recristalización
o directamente como producto bruto, se cicliza - tal como
20 se ha descrito precedentemente - en medio acuoso o acuoso-
-alcohólico, preferentemente en su punto de ebullición, en
el caso de que X = oxígeno preferentemente en presencia de
ácidos minerales. En el caso de que X = azufre, no es nece-
saria por lo regular una adición de ácido. También es posi-
25 ble una ciclización calentando a temperaturas de por encima
de 150°C, preferentemente alrededor de 200°C y bajo gas pro-
tector.

La variante de procedimiento b) puede realizarse,
en general a temperatura ambiente y convenientemente como
30 procedimiento sin aislamiento de los productos intermedios,

1 especialmente bien en tetrahidrofurano. Después de adición
del compuesto VIII la reacción ulterior y la ciclización des-
crita anteriormente se realizan sin embargo ventajosamente
en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Compues-
5 to de la fórmula (II), en los que R⁷ es hidrógeno, se cicli-
zan preferentemente - después de que han sido aislados en
forma pura - calentando sin disolvente, a saber ventajosamen-
te a temperaturas por encima de 150°C, preferentemente a
aproximadamente 200°C y bajo gas protector. Caso de que se
10 empleen compuestos de la fórmula (VIII) sólo difícilmente so-
lubles en la mezcla de reacción, para lograr la reacción de-
seada es conveniente la adición de un disolvente polar, irer-
te frente a los participantes en la reacción, tal como dime-
tilformamida, con lo que se obtiene una solución homogénea.

15 Para la preparación de los compuestos de monoadi-
ción o bisadición, que se efectúa según métodos generalmen-
te usuales, son adecuados ácidos minerales o sulfónicos fi-
siológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido bencenosulfónico,
ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico y ácido ci-
20 clohexilsulfámico.

La estabilidad de los compuestos según la inven-
ción, que son generalmente cristalinos, permite la produc-
ción de preparados medicamentosos para administración por
vía oral, parenteral y rectal. La producción de estos prepa-
25 rados puede efectuarse según la práctica usual añadiendo
sustancias auxiliares adecuadas y compatibles, tales como
almidón, lactosa, derivados celulósicos, ácido esteárico o
sus sales disolventes, inductores de disolución, masa para
supositorios, sustancias excipientes tales como cloruros,
30 fosfatos y carbonatos, de manera usual para formar tabletas,

1 polvos, grageas, cápsulas, supositorios, soluciones, pastas
o suspensiones. También es posible una administración de las
sustancias puras en forma de microcápsulas y asimismo tam-
bién una combinación con otras sustancias activas.

5 Su dosificación puede ascender en el caso del ser
humano por ejemplo a 0,1 hasta 50 mg, preferentemente a 0,5
hasta 10 mg, especialmente a 0,5 hasta 3 mg por vía oral,
por día y persona.

Comprobación farmacológica y resultados

10 1. Efecto antagónico de serotonina

Para caracterizar el efecto antagónico de seroto-
nina se emplearon los siguientes modelos de ensayos farma-
cológicos:

Prueba a: Disposición de ensayo según Konzett y Rössler
15 (Arch. exp. Path. Pharmac. 195 (1940) 71):

Cobayas albinos procedentes de cría propia de la casa se
narcotizan por vía intraperitoneal (i.p.) con 1,25 g/kg de
uretano. El registro de la resistencia bronquial se efectúa
con el tórax abierto por medio de un aparato registrador
20 ("broncotransductor") de la firma Ugo Basile (Milán); la
frecuencia respiratoria se mantiene constante por medio de
respiración artificial con una frecuencia de 58 carreras/mi-
nuto, la presión de insuflación asciende a 9 cm de columna
de H₂O. Para la generación de broncospasmos se inyectan ca-
25 da 15 minutos 5 hasta 10 µg/kg de serotonina (como sulfato
de serotonin-creatinina) en un volumen de 0,1 ml/kg de peso
corporal en una de las venas yugulares. Las sustancias de
ensayo se administran en un volumen de 1 ml/kg de peso cor-
poral o bien por vía intravenosa en el espacio de 30 segun-
30 dos, 2 minutos antes de la generación del espasmo causado con

1 serotonina, o por vía intraduodenal u oral por medio de son-
da esofágica 15 minutos antes del espasmo. El valor DE_{50} co-
rresponde a la dosis por la que se inhibe en 50 % un espas-
mo causado por serotonina 2 minutos después de una inyec-
5 ción intravenosa o 15 minutos después de administración por
vía oral o intraduodenal del preparado (véase tabla I)

Prueba b: Antagonismo de serotonina en el útero aislado
de la rata según Robert A. Turner: Screening Methods in Phar-
macology, Academic Press 1965 (Nueva York y Londres): Ratas
10 hembras del tipo Sprague-Dawley con un peso de 180 hasta
240 g reciben para la generación del estro 24 horas antes
de la extracción del útero 2 mg/kg de Oestromon (firma Merck
Darmstadt) por vía intraperitoneal. El baño de órgano mante-
nido a 22°C contiene una solución de Tyrode con composición
15 específica. El preparado se administra en solución acuosa
con un volumen total de 0,1 ml en el baño. La concentración
de serotonina administrada asciende a 10^{-8} g/ml de baño. El
valor DE_{50} corresponde a la dosis por medio de la cual se
inhibe en 50 % un espasmo causado por serotonina (véase ta-
20 bla 1).

Prueba c: Antagonismo de 5-hidroxi-L-triptófano en el ra-
tón: Una administración única de 5-hidroxi-L-triptófano pro-
duce en ratones un aumento intenso de la defecación a causa
de la biosíntesis incrementada de serotonina a partir del
25 aminoácido introducido de forma exógena. Por medio de anta-
gonistas de serotonina puede disminuirse este efecto de de-
fecación. Las sustancias de ensayo son administradas por vía
oral 45 minutos antes de la administración de triptófano. La
dosis de triptófano asciende a 40 mg/kg por vía intraperito-
30 neal.

1 La evaluación se efectúa 1 hora después de la administración del preparado mediante medición de la cantidad de haces fecales separadas.

5 Una reducción de esta cantidad en $< 25\%$ del testigo en vacío según el resultado se indica con 0 o (+), de 25 hasta 50 % con +, de 50 hasta 75 % con ++ y $> 75\%$ con +++ (véase tabla I).

10

15

20

25

30

310578

TABLA I

Ensa- yo	Sustancia Nº	Tipo de adminis- tración	DE ₅₀ en ug/kg	n	
a	9	i.v.	3 - 10	5	
		i.d.	10 - 30	3	
		p. o.	100 - 300	3	
	11	i.v.	10 - 30	2	
		16	i.v.	10 - 30	3
			i.d.	300	2
	16	p.o.	aprox. 300	2	
		17	i.v.	1 - 3	6
	i.d.		10 - 30	2	
	18	i.v.	1 - 3	7	
i.d.		aprox. 30			
15	Pizotifen- HCl	i.v.	10 - 50	2	
		i.d.	10 - 100	2	
		p. o.	500 - 1000	2	
Ensa- yo	Sustancia Nº		DE ₅₀ en ug/ml del baño	n	
b	9		0,001 - 0,01	3	
	16		0,001 - 0,01	3	
	17		0,001 - 0,01	4	
	18		0,0001 - 0,001	4	
	Pizotifen- HCl		0,001 - 0,01	4	
Ensa- yo	Sustancia Nº	Dosis en mg/kg p.o.	Intermedio de efecto	n	
c	16	10	+	10	
		20	+	10	
	17	10	+	10	
		20	++	10	
	18	10	++	10	
		20	++	10	
	Pizotifen-HCl	20	+	30	

Abreviaturas:

i.v. = por vía intravenosa

i.d. = por vía intraduodenal

p.o. = por vía oral

n = número de animales

2. Efecto inhibidor de aglomeración de trombocitos

según G.V. R Born, Nature 4832, 927-929 (1962) y
K. Breddin y otros, Klin. Wschr. 53, 81 hasta 89 (1975)

En plasma rico en plaquetas (PRP) de perros Beagle se induce, mediante administración in vitro de difosfato de adenosina (ADP) en una concentración final de $2,5 \times 10^{-6}$ g/ml experimentalmente, una aglomeración de trombocitos, que se mide con ayuda de un aglomerómetro universal de la firma B.Braun/Melsungen. En este caso un fotómetro de Eppendorf registra la modificación de la densidad óptica del plasma.

Se determinan los siguientes parámetros:

- 1) El ángulo α entre la tangente de la parte inicial de la curva y la tangente horizontal
- 2) El tiempo T_r desde el comienzo de la rotación (aglomeración) hasta la desaglomeración completa
- 3) La amplitud máxima (M_a) de la curva de aglomeración como diferencia entre la transmisión de salida y la transmisión máxima

TARLA II

Sustancia Nº	Concentración final en g/ml	α	T_r min	M_a	Modificación de la M_a en %
9 (n = 5)	10^{-5}	86,5	4,6	535	- 11
	3×10^{-5}	86,6	4,3	523	- 13
	10^{-4}	87,0	4,0	483	- 20
16 (n = 5)	10^{-4}	86,3	1,8	315	- 42
17 (n = 5)	10^{-4}	85,9	2,3	344	- 18
18 (n = 5)	10^{-4}	85,8	3,0	328	- 19
Fludilato (n = 20)	10^{-4}	85,2	2,6	324	- 34

30
310578

1. 3. Toxicidad aguda

En la tabla III está indicada para algunos compuestos la toxicidad determinada como DL₅₀ ó margen de DL₅₀ por medio de la mortalidad que aparece en el espacio de 7 días en ratones y ratas en caso de administración por vía intraperitoneal e intravenosa.

TABLA III

Sustancia No	Tipo de administración	DL ₅₀ en mg/kg +)	
		Ratón	Rata
9	i.v.	83 (75,7 - 91)	60 (53-67)**)
	i.p.	100 - 300 **)	
11	i.p.	100 - 300 .	
16	i.v.	40 - 63	
	i.p.	200 - 400	
17	i.v.	54 (51 - 57)	25 - 40
18	i.v.	100 - 150	66 (63 - 69)
Pizotifen- (HCl. ***)	i.v.	43 ± 1,8	17 ± 1,1

+) calculado según Litchfield y Wilcoxon, J.Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)

++) para la base

+++) Speigt, T.M. y G.S. Avery, Drugs, 3, 159 hasta 203 (1972).

Tal como se deduce de las tablas precedentes, los compuestos según la invención son en su mayor parte superiores al preparado comparativo Pizotifen-HCl. Además de ello, investigaciones experimentales con animales han mani-

1 festado ventajas adicionales frente a Pizotifen-HCl, por el
hecho de que a) tiene lugar el efecto esencialmente de mane-
ra más rápida, b) no se provoca ninguna sedación en el mar-
gen de dosis terapéutica y c) no se produce ninguna estimu-
5 lación de apetito indeseada.

Una utilización especial de los compuestos según
la invención conformes a la fórmula (I) así como de sus sa-
les está en la combinación con otras sustancias activas ade-
cuadas, tales como analgésicos, preparados a base de ergota-
10 mina, otros antagonistas de serotonina, espasmolíticos, va-
sodilatadores, β -simpatolíticos, antieméticos, antihista-
mínicos, sedantes, tranquilizantes, cafeína derivados de
ácido nicotínico, vitaminas y estrógenos.

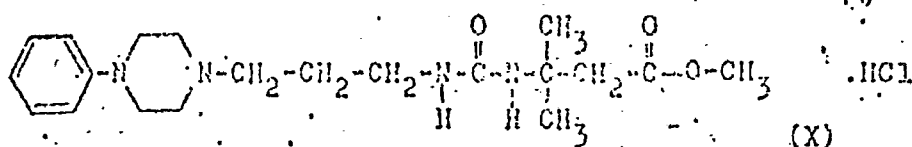
Ejemplos

15 1. clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-6,6-
-dimetil-5,6-dihidouracilo (tabla IV, nº 9)

A) 11,0 g (0,05 moles) de 1-fenil-4-(3-aminopropil)-pipera-
zina y 7,85 g (0,05 moles) de éster metílico de ácido 3-iso-
cianatoisovalérico se disuelven según la variante de proce-
20 dimiento a) en cada caso en 50 ml de tolueno, se mezclan
entre sí y se calientan brevemente a ebullición. Después
del enfriamiento, el disolvente se separa por destilación
a presión reducida y el residuo oleoso se recoge en éter.
Después de adición de éter de petróleo y frotar con una va-
25 rilla de vidrio se obtiene el compuesto II en forma crista-
lina. Este puede recristalizarse en una mezcla de acetona-
-éter de petróleo. Intervalo de fusión 75 hasta 77°C; ren-
dimiento 15,1 g (30,0 % de la teoría).

Para la transformación en el clorhidrato, la base
se disuelve en acetona y se mezcla con la cantidad equimo-

1 lar de ácido clorhídrico N. Se elimina el disolvente a presión reducida a como máximo 30°C y se recristaliza el residuo en dioxano, con lo que se obtiene el producto intermedio clorhidrato de éster metílico de ácido 3- $\sqrt{3}$ -3<4-fenil-1-piperazinil >-propil)-ureido]-isovalérico en forma pura. 5 Rendimiento cuantitativo; intervalo de fusión 168 hasta 170 °C; $C_{20}H_{33}ClN_4O_3$; peso molecular 412,96.



Análisis: calculado: C 58,17 H 8,05 N 13,57

hallado: C 58,07 H 7,97 N 13,46

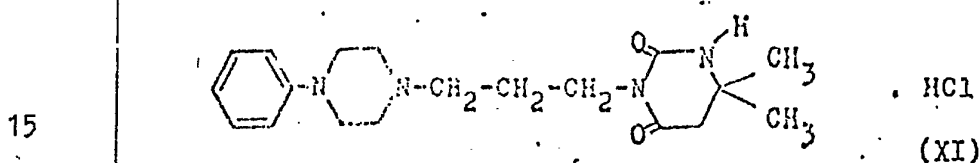
15 Para la ciclización se disuelve el compuesto en aproximadamente en una cantidad 10 veces mayor de ácido clorhídrico al 12 % y se lleva a ebullición a reflujo durante 2 horas, separándose por destilación a presión normal en el espacio de la última hora aproximadamente la mitad del disolvente. Se concentra por evaporación a presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se añade un exceso de lejía de sosa acuosa. 20

La base precipitada se recoge en cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y después de concentrar por evaporación se recristaliza en una mezcla de metanol y diisopropiléter. Intervalo de fusión 135 hasta 136°C. 25

La ciclización puede realizarse también, calentando aproximadamente durante 1,5 horas a 200°C 5,65 g (0,015 moles) de éster metílico de ácido 3- $\sqrt{3}$ -(3-<4-fenil-1-piperazinil >-propil)-ureido]-isovalérico bajo atmósfera de nitrógeno. El desarrollo de la ciclización se vigila en este 30

1 caso mediante cromatografía en capa delgada. Después de
 terminada la reacción se tritura la masa fundida solidifi-
 cada con diisopropiléter, se purifica sobre una columna de
 cromatografía y se recristaliza en metanol-diisopropiléter.
 5 Rendimiento: 2,5 g (48 % de la teoría); intervalo de fusión
 134 hasta 136°C.

Para la transformación en el monoclóridato, la
 base se disuelve en metanol y se mezcla con la cantidad cal-
 culada de ácido clorhídrico N. Después de la concentración
 10 por evaporación a presión reducida se recristaliza el resi-
 duo en metanol o agua. Intervalo de fusión 236 hasta 242°C;
 fórmula empírica $C_{19}H_{29}ClN_4O_2$; peso molecular; 380,92.



Análisis: calculado: C 59,91 H 7,67 Cl 9,31 N 14,71
 hallado: C 60,28 H 7,75 Cl 9,39 N 14,73

20 B) La misma sustancia puede prepararse también tal como
 sigue:

Una solución de 21,9 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(3-
 -aminopropil)-piperazina en 100 ml de tolueno se mezcla se-
 gún el modo de procedimiento a) con agitación con una mez-
 cla a base de 15,7 g (0,1 moles) de éster metílico de áci-
 25 do 3-isocianatoisovalérico y 100 ml de tolueno. Se calienta
 brevemente a ebullición, se enfría a temperatura ambiente,
 se concentra a sequedad por evaporación y se disuelve el re-
 siduo en aproximadamente 1 litro de acetona. Después de la
 adición de 100 ml (0,1 moles) de lejía de sosa N se agita
 30 durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente la

1 mezcla de reacción. A continuación se añaden 100 ml (0,1 mo-
les) de ácido clorhídrico N, se concentra a sequedad por
evaporación, se recristaliza el residuo en una mezcla de
acetona y éter de petróleo y se obtiene de esta manera como
5 producto intermedio el ácido 3- $\sqrt{3}$ -(3-(4-fenil-1-piperazi-
nil)-propil)-ureido-7-isovalérico libre. Rendimiento: 23,9
g (66 % de la teoría); intervalo de fusión: 139 hasta 140°C;
fórmula empírica: C₁₉H₃₀N₄O₃; peso molecular 362,47.

Análisis: calculado: C 62,96 H 8,34 N 15,46
10 hallado: C 62,93 H 8,30 N 15,30

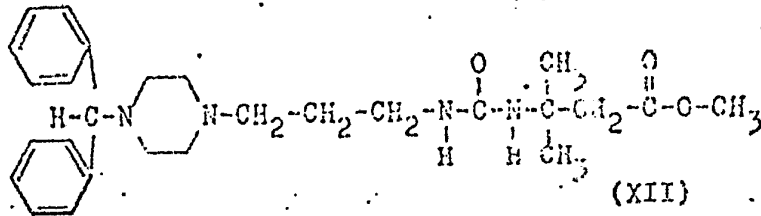
El producto intermedio obtenido de esta manera se
calienta durante aproximadamente 1 hora a 180 hasta 200°C.
Después del enfriamiento, la base solidificada se purifica
por medio de cromatografía en columna y se recristaliza en
15 una mezcla de metanol-diisopropiléter.

Intervalo de fusión: 135 hasta 136°C.

Como otra variante, la ciclización del ácido carbo-
xílico de cadena abierta para formar el correspondiente 5,6-
-dihidrouracilo se efectúa calentando durante 2 horas en
20 ácido clorhídrico alcohólico-acuoso, cloruro de acetilo o
anhídrido de ácido acético. Después de eliminar el correspon-
diente agente de condensación (agente deshidratante) a pre-
sión reducida, el residuo se disuelve en agua y se mezcla
con lejía de potasa en exceso. La base precipitada se reco-
25 ge en cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y
después de concentrar por evaporación el agente de extrac-
ción se purifica eventualmente mediante cromatografía en co-
lumna.

30 2. 3- $\sqrt{3}$ -(4-difenilmetil-1-piperazinil)-propil-7-6,6-dimetil-
-5,6-dihidrouracilo (tabla IV, número 30).

1 9,0 g (0,029 moles) de 1-difenilmetil-4-(3-amino-
 2 propil)-piperazina se disuelven en 30 ml de tolueno y se-
 3 gún la variante de procedimiento a) se mezcla con agitación
 4 con una mezcla de 4,6 g (0,029 moles) de éster metílico de
 5 ácido 3-isocianatoisovalérico y 20 ml de tolueno. Se calien-
 6 ta durante 30 minutos a aproximadamente 70°C, se concentra
 7 a sequedad por evaporación a presión reducida y se tritura
 8 el residuo oleoso después de adición de dietiléter. El és-
 9 ter metílico de ácido 3-(1-difenilmetilpiperazin-4-ilpropi-
 10 lureido)-isovalérico es puro según cromatografía en capa
 11 delgada.



15 Rendimiento: 9,8 g (72% de la teoría).

16 9,8 g (0,021 moles) del éster aislado se disuelven
 17 en aproximadamente 150 ml de metanol, se mezclan con 30 ml
 18 de ácido clorhídrico concentrado y se calientan durante 2
 19 horas a reflujo. Después de eliminar el disolvente a presión
 20 reducida se disuelve el residuo oleoso en agua y se pone en
 21 libertad la base con lejía de potasa acuosa. Se extrae por
 22 agitación con cloroformo, se seca la fase orgánica sobre
 23 sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo
 24 cristalino se lava varias veces con éter.

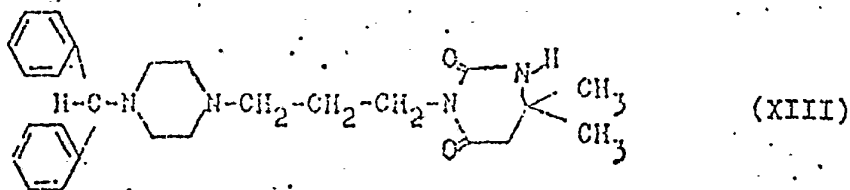
25 Rendimiento: 7,1 g (77,8 % de la teoría)

Intervalo de fusión: 183 hasta 185°C

Fórmula empírica: C₂₆H₃₄N₄O₂

30 Peso molecular: 434,58

310578



5

Análisis: calculado: C 71,86 H 7,89 N 12,89
 hallado: C 71,85 H 8,05 N 13,02

El compuesto puede transformarse a continuación según los métodos usuales en las sales deseadas en cada caso.

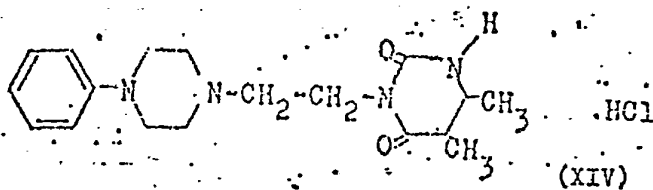
10

3. Clorhidrato de 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil]-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo (tabla IV, nº 22).

15

20,5 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(2-aminoetil)-piperazina y 15,7 g (0,1 moles) de éster metílico de ácido 3-isocianato-2-metilbutírico se disuelven, según la variante de procedimiento a), en cada caso en 125 ml de tolueno, se mezclan entre sí a temperatura ambiente y se calientan a reflujo durante 5 minutos. Se concentra a presión reducida, se mezcla con 200 ml de ácido clorhídrico 3 N. y se lleva a ebullición durante aproximadamente 1 hora. Hacia el final del tiempo de reacción se separa por destilación aproximadamente la mitad del ácido clorhídrico a presión atmosférica; el resto se elimina a continuación a presión reducida. El residuo cristaliza después de la trituration con metanol y se recrystaliza varias veces en metanol-agua. Rendimiento 21,5 g (58,7 % de la teoría); intervalo de fusión 255 hasta 273°C; fórmula empírica: $C_{18}H_{27}ClN_4O_2$; peso molecular 366,89.

25



1 Análisis: calculado: C 58,93 H 7,42 Cl 9,66 N 15,27

hallado: C 58,73 H 7,53 Cl 9,70 N 15,16

4. Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-7-6,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo (tabla IV, nº 16).

5 Una solución de 21,9 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(3-aminopropil)-piperazina en 100 ml de tolueno se mezcla, según la variante de procedimiento a), con agitación con una mezcla de 17,3 g (0,1 moles) de éster metílico de ácido 3-isotiocianatoisovalérico y 100 ml de tolueno. La mezcla de
10 reacción se calienta durante 15 minutos a reflujo y a continuación se libera del disolvente a presión reducida.

El residuo de concentración por evaporación se purifica sobre una columna de 60 de gel de sílice (firma E. Merck) (diámetro : 6 cm, altura: 70 cm) con una mezcla de
15 cloroformo-metanol (proporción volumétrica 9 : 1).

Rendimiento: 19,1 g (53 % de la teoría)

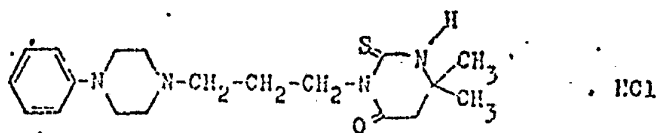
Intervalo de fusión: 150 hasta 151°C.

Para la transformación en el clorhidrato se disuelven en metanol los 19,1 de base, obtenidos previamente, y
20 se mezclan con 53 ml de ácido clorhídrico N. Después de la concentración por evaporación se obtiene un residuo cristalino sólido, que se puede recrystalizar en metanol.

Intervalo de fusión: 200^s hasta 217°C, fórmula empírica:

$C_{19}H_{29}ClN_4OS$

25 Peso molecular: 396,98



(XV)

1 Análisis: calculado: C 57,49 H 7,36 Cl 8,93 N 14,11 S 8,08
hallado: C 57,71 H 7,46 Cl 8,96 N 14,10 S 8,22.

5. Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil-6,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo (tabla IV, nº 18).

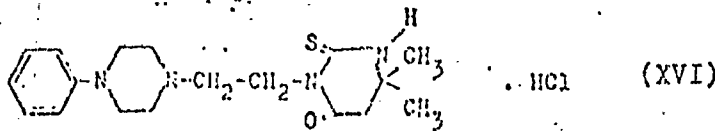
5 A una solución de 25,8 g (0,145 moles) de N,N'-tio-carbonil-di-imidazol en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden gota a gota según la variante de procedimiento b), 29,8 g (0,145 moles) de 1-fenil-4-(2-aminoetil)-piperazina en 125 ml de tetrahidrofurano anhidro en el espacio de 90
10 minutos con agitación. Se agita posteriormente durante 90 minutos y a continuación se añaden igualmente con agitación 24,3 g (0,145 moles) de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-aminoisovalérico anhidro. La solución transparente se lleva a ebullición a reflujo durante 120 minutos. Des-
15 pués del enfriamiento a temperatura ambiente se añade una solución de 3,33 g (0,145 átomos-gramos) de sodio en 200 ml de metanol, y se agita posteriormente durante 15 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y se lava el resi-
20 duo cristalino varias veces con agua. Después de la desecación se lava la base con dietiléter y se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 35,7 g (71 % de la teoría), intervalo de fusión: 185 hasta 188°C.

25 Para la preparación del monoclóridato se disuelve la base en cloruro de metileno y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Después de adición de dietiléter se obtiene una sustancia cristalina incolora, que se recristaliza 2 veces en etanol y se prepara el monoclóridato. El valor de pH de una solución acuosa al 0,1 % está en 4,3.

Intervalo de fusión 239 hasta 240°C, fórmula empírica:

$C_{18}H_{27}ClN_4OS$; peso molecular 382,95.



Análisis: calculado: C 56,46 H 7,11 Cl 9,26 N 14,63 S 8,37

hallado: C 56,48 H 7,11 Cl 9,60 N 14,62 S 8,67

Para la preparación del dihidroclorhidrato, la base se disuelve en un poco de metanol que contiene agua y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico alcohólico. Después de la precipitación con dietiléter se obtiene el compuesto deseado, que se libera de ácido clorhídrico adherente a temperatura ambiente bajo presión reducida y se seca sobre cloruro de calcio. El valor de pH de una solución acuosa al 10 % está en 1,8.

Intervalo de fusión 238 hasta 247°C, con descomposición;

fórmula empírica $C_{18}H_{30}Cl_2N_4O_2S$; peso molecular 437,42

Análisis: calculado: C 49,43 H 6,91 Cl 16,21 N 12,81 S 7,33

hallado: C 49,94 H 6,95 Cl 16,71 N 12,90 S 7,35

6. Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-1,6,6-trimetil-5,6-dihidrouracilo (tabla IV, nº 26).

A una solución de 16,2 g (0,1 moles) de N,N'-carbonil-di-imidazol en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden gota a gota con agitación en el espacio de 90 minutos, según la variante de procedimiento b) 21,9 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(3-aminopropil)-piperazina en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita posteriormente durante 30 minutos y se añaden igualmente con agitación 18,1 g (0,1 moles) de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-metilaminoiso-

1 valérico y 100 ml de dimetilformamida anhidra. Después de
 180 minutos de ebullición a reflujo se enfría a temperatu-
 ra ambiente, se añade una solución de 2,29 g (0,1 átomos-
 5 -gramos) de sodio en 50 ml de metanol y se agita posterior-
 mente durante 15 minutos adicionales. Después de eliminar
 el disolvente a presión reducida se recoge el residuo oleo-
 so en dietiléter. Se separa por filtración de porciones no
 disueltas, se concentra la solución etérea por evaporación
 a presión reducida y se mezcla el residuo con un poco de me-
 10 tanol, tras lo cual se separa la base deseada en forma cris-
 talina. El compuesto puede recristalizarse en metanol.

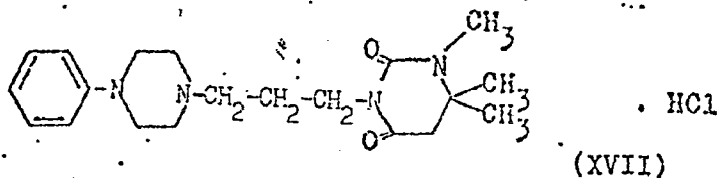
Rendimiento: 24,7 g (68,9 % de la teoría)

Para la transformación en el clorhidrato, la base
 se disuelve en acetona y se mezcla con la cantidad equiva-
 15 lente de ácido clorhídrico N. Después de la concentración
 por evaporación a presión reducida, el residuo cristalino
 se reprecipita en metanol con dietiléter. El valor de pH de
 una solución al 0,1% está en 3,0.

Intervalo de fusión: 188 hasta 195°C

20 Fórmula empírica: $C_{20}H_{31}ClN_4O_2$

Peso molecular: 394,94



25 Análisis: calculado: C 60,82 H 7,91 Cl 8,98 N 14,19

hallado: C 60,39 H 7,87 Cl 9,80 N 13,69

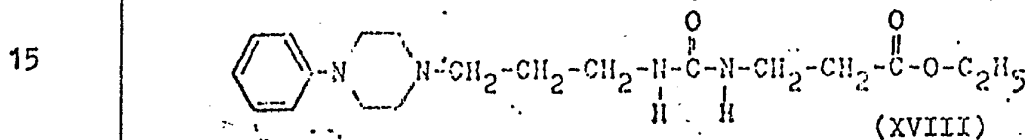
7. Diclорhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-
 -5,6-dihidrouracilo (tabla IV, nº 32).

21,9 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 3-iso-

1 cianatopropiónico y 14,3 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(3-amino-
 5 npropil)-piperazina se disuelven según la variante de pro-
 cedimiento a) en cada caso en 100 ml de tolueno, se mezclan
 entre sí y se llevan a ebullición durante un breve período
 de tiempo. Después de la concentración por evaporación, el
 residuo se tritura con dietiléter, se lava y se recristali-
 za en dietiléter, con lo cual se obtiene el éster etílico
 de ácido 3- $\sqrt{3}$ -(3- < 4-fenil-1-piperazinil > -propil)-ureido-
 7--propiónico.

10 Rendimiento: 19,2 g (53 % de la teoría) (a partir de las
 aguas madres puede aislarse una porción adicional del produc-
 to deseado).

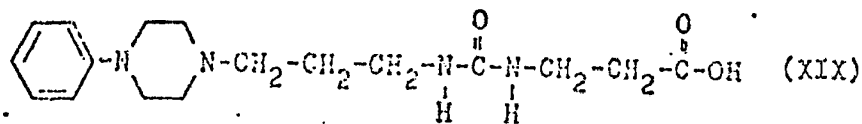
Intervalo de fusión: 66 hasta 69°C



19,0 g (0,0524 moles) de este éster se disuelven
 en 250 ml de acetona y se mezclan con 52,4 ml de lejía de
 20 sosa N. Se agite durante 18 horas a temperatura ambiente,
 se añaden 52,4 ml de ácido clorhídrico N, se concentra por
 evaporación y se recristaliza el residuo en metanol, con
 lo cual se obtiene el ácido 3- $\sqrt{3}$ -(3- < 4-fenil-1-piperazinil > -
 7--propil)-ureido-7--propiónico.

Rendimiento: 15,9 g (90 % de la teoría)

25 Intervalo de fusión: 169 hasta 171°C



2,5 g de ácido 3- $\sqrt{3}$ -(3- < 4-fenil-1-piperazinil > -

1 -propil)-ureido]-propiónico se llevan a ebullición a refluj-
 jo durante aproximadamente 2 horas en 35 ml de anhídrido de
 ácido acético. Se concentra por evaporación, se digiere el
 residuo con dietiléter y se disuelve el conjunto nuevamente
 5 en metanol. Después de adición de ácido clorhídrico etéreo
 se obtiene un producto cristalizado, que se filtra y a con-
 tinuación se lleva a ebullición en etanol hasta que ya no
 se pueda detectar ya ningún derivado de acetilo por medio
 de cromatografía en capa delgada. A continuación se recrís-
 10 taliza el compuesto en metanol.

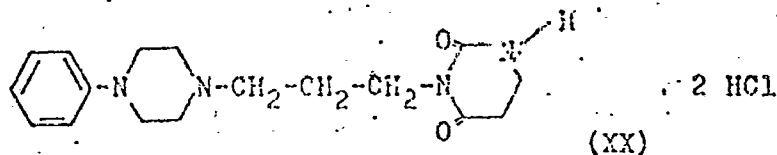
Rendimiento: 1,5 g (52,5 % de la teoría)

Intervalo de fusión: 192 hasta 215°C con descomposición

Fórmula empírica: $C_{17}H_{26}Cl_2N_4O_2$

Peso molecular: 389,32

15



Análisis: calculado: C 52,45 H 6,73 Cl 18,21 N 14,39

20

hallado: C 52,48 H 6,84 Cl 18,37 N 14,56

25

30

310578

310578

30

35

20

15

10

5

TABLA IV

Nº	Producto	Intervalo de fusión °C	Preparación según el ejemplo
1	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<3-metilfenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	193-197º (122-123º)	2
2	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<2-metoxifenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	215-230º (122-123º)	2
3	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<2-metilfenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	235-270º (116-118º)	2
4	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<3-metoxifenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	175-178º (92-94º)	2
5	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<4-metoxifenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	233-240º (163-167º)	2
6	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<3,4-dimetilfenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	230-240º (162-163º)	2
7	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<2,6-dimetilfenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	243-260º (121-125º)	2
8	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<3-trifluorometilfenil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	240-245º (108-109º)	2
9	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	236-242º (135-136º)	1,7
10	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-<1-naftil>-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	265-285º	2

Hoja n.º 1

+) Los intervalos de fusión se determinaron con la mesa de calentamiento de Kofler y están sin corregir. Los intervalos de fusión de las bases correspondientes están indicadas entre paréntesis.

30
310578

25 20 15 10 5

Nº	Producto	Intervalo de fusión en °C	Preparación según el ejemplo
11	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil)-propil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo hidratado	198-200º (140-141º)	2
12	Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	240-256º (140-144º)	2
13	Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-etil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	230-242º	3
14	Clorhidrato de 3- $\sqrt{5}$ -(4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil)-pentil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo-1,5H ₂ O	153-157º	3
15	Clorhidrato de 3- $\sqrt{4}$ -(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil)-butil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	205-214º	3
16	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-6,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo	200-217º (150-151º)	4
17	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	216-227º	2
18	Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil-6,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo	239-240º (185-188º)	5
19	Clorhidrato de 3- $\sqrt{4}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-butil-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo hidratado	204-216º (145-147º)	2
20	Clorhidrato de 3- $\sqrt{5}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-pentil-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	198-204º	2

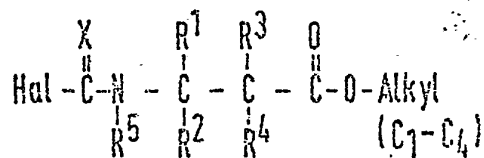
310578

Nº	Producto	Intervalo de fusión °C	Preparación según el ejemplo
21	Clorhidrato de 3- $\sqrt{5}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-pentil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	187-193º	2
22	Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil]-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	(109-110º) 265-273º	3
23	Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil]-5,6-dimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo	244-250º	5
24	Clorhidrato de 3-(4-fenil-1-piperazinil)-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo hidratado	214-217º	3
25	Diclorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil]-1,6,6-trimetil-2-tio-5,6-dihidrouracilo	183-186º	6
26	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-1,6,6-trimetil-5,6-dihidrouracilo	188-195º	6
27	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-6-fenil-5,6-dihidrouracilo	115-120º	3
28	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	207-210º (125-126º)	3
29	Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidinil)-propil]-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	223-238º	3
30	3- $\sqrt{3}$ -(4-difenilmetil-1-piperazinil)-propil]-6,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	(183-185º)	2

N.º	Producto	Intervalo de fusión °C	Preparación según el ejemplo
31	3-[3-(4-difenilmetil-1-piperazinil)-propil]-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	(195-196°)	2
32	Dihidrouracilo de 3-[3-(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-5,6-dimetil-5,6-dihidrouracilo	192-216° con descomposición	7
33	Clorhidrato de 3-[3-(4-fenil-1-piperazinil)-2-hidroxipropil]-5,6-dihidrouracilo	220-234° con descomposición	1

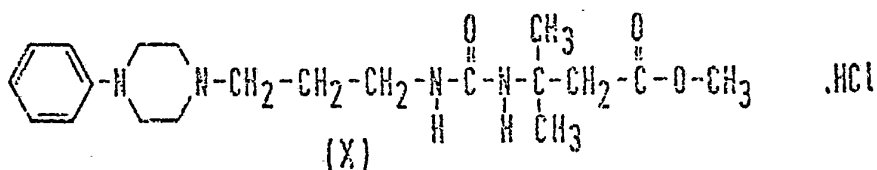
1

5

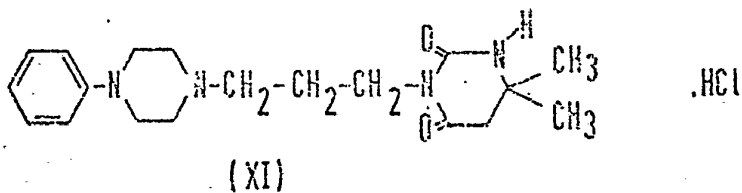


(IX)

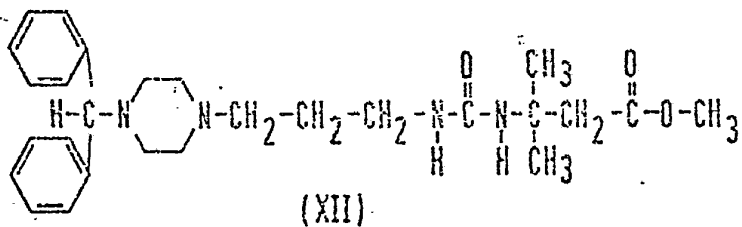
10



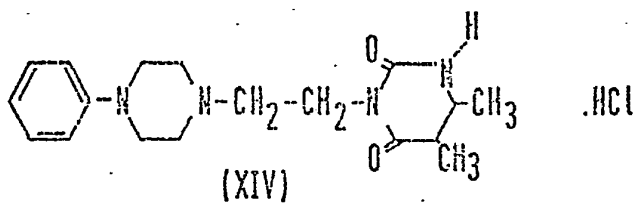
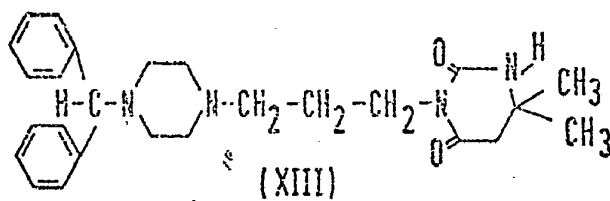
15



20



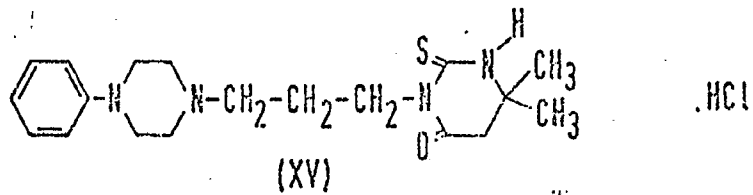
25



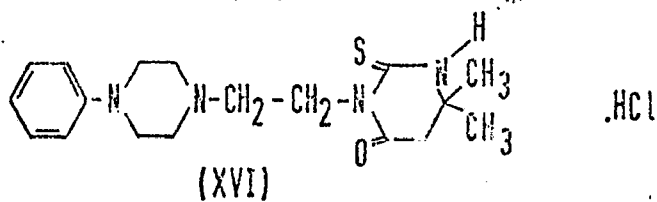
30

1

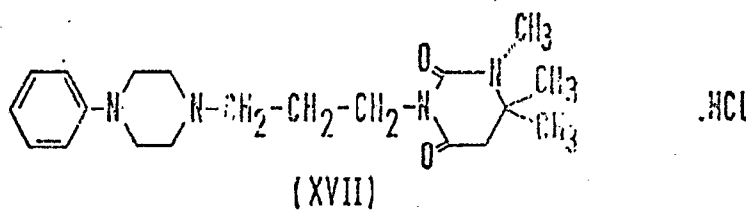
5



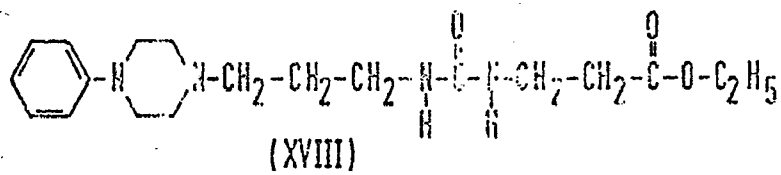
10



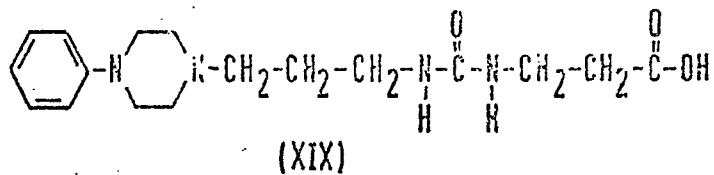
15



20

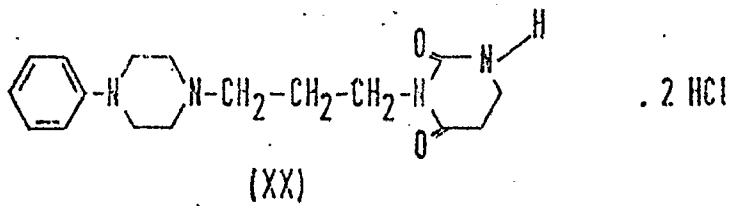


25



30

310578



1

REIVINDICACIONES

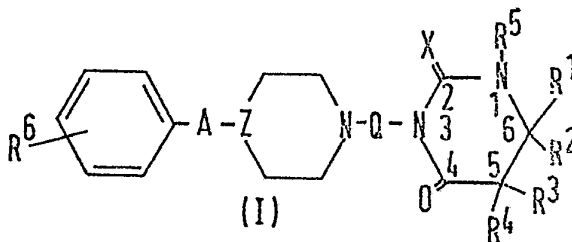
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas hexahidropirimidinas de la fórmula (I)

15



20

en las que R^1 significa hidrógeno, alcoholo con hasta 2 átomos de carbono, fenilo o toliilo, R^2 hasta R^5 significan hidrógeno o alcoholo con hasta 2 átomos de carbono, siendo R^2 hasta R^5 iguales o diferentes, R^6 significa hidrógeno, un anillo de benceno condensado o 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo de alcoxi con 1 hasta 3 átomos de carbono, halógeno, nitro, hidroxilo o alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que está no sustituido o sustituido con por lo menos un átomo de halógeno, A significa un enlace simple o el grupo $C_6H_5-\overset{|}{\underset{|}{CH}}$, Q significa un enlace simple o alcoholeno con $n=2$ hasta 6 átomos de carbono, estando por lo menos 2 átomos de carbono entre los dos átomos de nitrógeno, o un alcoholeno que es-

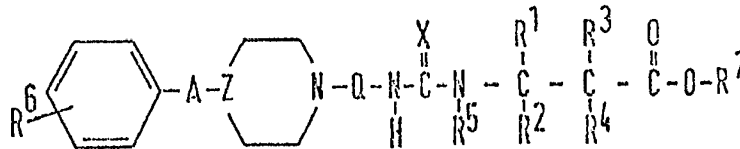
25

30

Rg

1. tá sustituido con a lo sumo (n-2) grupos hidroxilo, estando
 los grupos OH en posición diferente de la geminal con res-
 pecto al nitrógeno, X significa oxígeno o azufre y Z signi-
 5 fica nitrógeno o el grupo $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH} \\ | \end{array}$ incluidas las sales por adi-
 5 ción de ácido de los compuestos de la fórmula (I), carac-
 terizado porque se cicliza un compuesto de la fórmula (II)

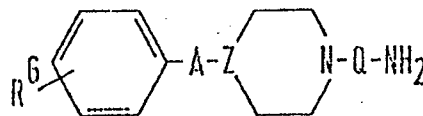
10



(II)

15

en que R^7 significa hidrógeno o alcoholo con 1 hasta 4 áto-
 mos de carbono, con separación de R^7OH para formar el com-
 puesto (I) o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula
 (III).

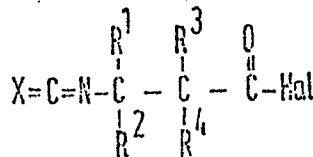


(III)

20

con un halogenuro de ácido 3-isocianato-, ó 3-isotiocianato-
 -alcancarboxílico de la fórmula (IV)

25



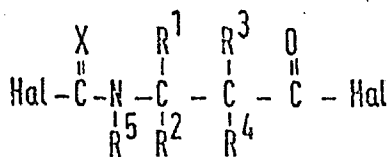
(IV)

30

o con un dialogenuro de la fórmula (IVa)

080978

log

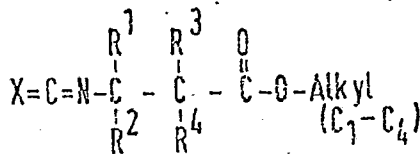


(IVa)

con salida de halogenuro de hidrógeno para formar una hexahidropirimidina de la fórmula (I), y por el hecho de que los compuestos se aíslan como tales o se hacen reaccionar con ácidos adecuados para formar compuestos no tóxicos por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de los halogenuros (IV) ó (IVa) se realiza en un disolvente inerte frente a los participantes en la reacción en condiciones de reacción en presencia de aminas terciarias o en disolventes apróticos intensamente polares.

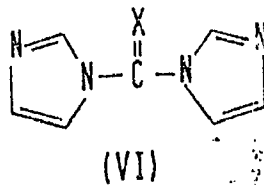
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos (I) se preparan empleando los productos intermedios (II), que se obtienen, cuando R⁵ en la fórmula (II) significa hidrógeno. a) mediante reacción de una amina de la fórmula (II) con un éster de ácido 3-isocianato- ó 3-isotiocianatoalcancarboxílico de la fórmula (V)



(V)

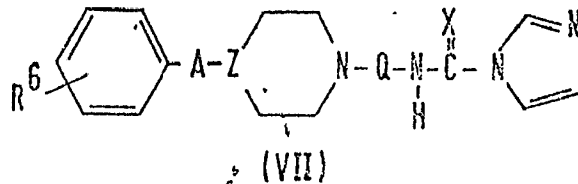
o cuando R⁵ en la fórmula (II) significa hidrógeno o alcohol.

b) mediante reacción de una amina de la fórmula (III) primeramente con un compuesto de la fórmula (VI)



5

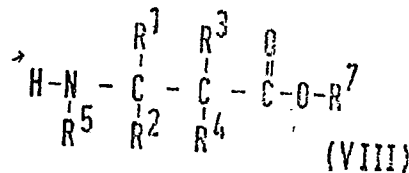
para formar un imidazol de la fórmula (VII)



10

que se lleva a continuación a reacción con un derivado de ácido 3-aminoalcancarboxílico de la fórmula (VIII)

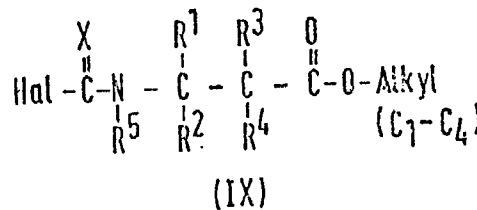
15



20

como tal o en forma de una de sus sales por adición de ácido, o c) mediante reacción de una amina de la fórmula (III) con un halogenuro de carbamofilo de la fórmula (IX)

25



teniendo en las fórmulas anteriores R^1 hasta R^7 , A, Q, X y Z los significados mencionados anteriormente.

4^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas hexahidropirimidinas.

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

080978

1

cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y NUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19. SET. 1978

5

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



10

15

20

25

