

AÑO

Expediente núm.



245682

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

• Procedimiento para la obtención de nuevas pirimido-pirimidinas"

Nº 11509

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 3926/1+2.

2 45662

29



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas
"pirimido-pirimidinas".

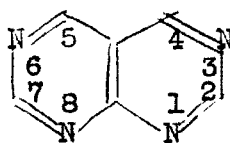
=====

Solicitante:

C I B A, Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la
obtención de 7-amino-pirimido[4,5-d]pirimidinas con el
núcleo de la fórmula



o sus formas tautómeras, así como de sus sales.

5,

El grupo amino es en los nuevos compuestos,

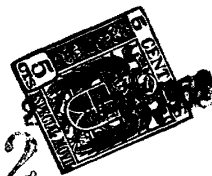
2 45662



- en primer lugar, un grupo amino mono- o disustituido, pudiendo los sustituyentes estar seleccionados de la serie aromática, heterocíclica, aaralifática, heterocícliloolalifática, cicloalifática o alifática. Tales
5. sustituyentes son especialmente restos bajos de alquilo, cicloalquilo o alquileno, que tambien en las cadenas de carbono pueden estar interrumpidos por átomos hetero, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno. El grupo amino puede pues ser, por ejemplo, un grupo mono- o
10. dialquiloamínico, amino terc.-alquiloamínico, pirrolidínico, piperidínico, morfolínico o piperacínico. El grupo amino puede tambien estar inorgánicamente sustituido, por ejemplo, representar un grupo hidracínico.

- Los nuevos compuestos pueden llevar cualesquiera otros sustituyentes, especialmente en la posición
15. 2, 4 y/o 5, grupos oxi eterificados o esterificados, grupos amino o mercapto libres o sustituidos, o restos alquílicos bajos. Grupos oxi eterificados son, ante todo, grupos alcoxi bajos, tal como metoxi, grupos oxi
20. esterificados, especialmente átomos de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo. Bajo grupos amínicos sustituidos se han de mencionar en primer lugar los arriba descritos. Como grupos mercapto sustituidos se han de mencionar ante todos los grupos alquilomercapto, por ejemplo, el
25. grupo metilomercapto.

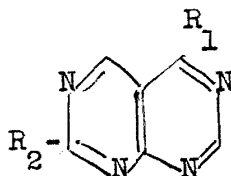
- Si los nuevos compuestos poseén átomos de hidrógeno tautomerizados que se encuentren en los átomos de nitrógeno del anillo, entonces éstos pueden estar sustituidos, preferentemente por restos alifáticos bajos,
30. tal como restos bajos de alquilo o aminoalquilo, por



ejemplo, metilo.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades. Son antimetaboluros de purina. Además muestran efectos restrictores de tumor, pero tambien efectos diuréticos, dilatadores de coronaria, centrales y antireumáticos. Se han de emplear como medicamentos o como productos intermedios.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula



10. donde R_1 significa un grupo oxi, mercapto o amino libre y R_2 un grupo dialquiloamínico o alquilenamínico, tal como el grupo dimetiloamínico, así como los correspondientes compuestos de 4-alcoxi- ó 3-alquilo-4-oxo-3,4-dihidro, tal como la 4-oxi-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina, la 4-amino-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina, la 4-mercapto-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina, la 4-metoxi-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina y la 3-metilo-4-oxo-7-dimetiloamino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina y sus sales.

20. Los nuevos compuestos se obtienen en forma en sí conocida, si en pirimido[4,5-d]pirimidinas, que en la posición 7 contienen un resto transformable en un grupo amínico, éste se transforma en dicho resto, o de 2-amino-pirimidinas, que en la posición 4 y 5

25. poseen sustituyentes adecuados para la síntesis de un



sistema de anillo de una pirimido[4,5-d]pirimidina, se sinteriza el sistema de anillo de la pirimido[4,5-d]pirimidina.

Sustituyentes transformables en grupos

- 5. amínicos son, en primer lugar, átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, o grupos mercapto libres o eterificados, tal como el grupo metilomercapto, que, por reacción con amoniaco o aminas, se transforman en grupos amino libres o sustituidos. Las 2-aminopirimidinas adecuadas para
- 10. la síntesis del sistema de anillo de la pirimido[4,5-d]pirimidina son especialmente aquellas que, en la posición 4, muestran un grupo amino libre y en la posición 5 un grupo carboxílico libre o funcionalmente modificado. La síntesis se realiza entonces reaccionando estos
- 15. compuestos con ácidos carbónicos, convenientemente en forma de sus derivados funcionales, bajo la condición de que, por lo menos uno de los componentes de la reacción, contenga un grupo amino, como máximo mono-
- 20. sustituido, como parte de un grupo carboxílico funcionalmente modificado. Grupos carboxílicos funcionalmente modificados en el núcleo pirimidínico son aquí, por ejemplo, el grupo nitrílico o grupos carboxílicos esterificados o amidizados o tioamidizados, mientras que como ácidos carbónicos se emplean especialmente
- 25. ácidos carbónicos alifáticos bajos, tal como ácido fórmico, acético o carbónico, convenientemente en forma de sus derivados funcionales, tal como formamida, urea, isocianatos, tiourea, guanidina, fosgeno, uretano, acetamidina o anhídrido acético.

30. Así, se puede condensar 2-dimetiloamino-4-



- 5 - 2 45662

amino-pirimidina-5-nitrilo ó amida de ácido carbónico con formamida a la 4-amino- u oxi-7-dimetilamino-pirimido/[4,5-d]/pirimidina.

Las reacciones mencionadas se pueden

5. realizar directamente o por etapas. En las 7-amino-pirimido/[4,5-d]/pirimidinas obtenidas se pueden introducir ulteriores sustituyentes en forma usual, transformarlos o sustituirlos por hidrógeno.

Especialmente se pueden sustituir los grupos

10. oxi en las posiciones 2, 4 o 5 por átomos de halógeno, por ejemplo por tratamiento con agentes halogenizantes, tales como halogenuros de ácido fosfórico, por ejemplo oxiclorigenato de fósforo o pentabromuro fosfórico.

Los átomos de halógeno en las posiciones mencionadas

15. se pueden sustituir por grupos mercapto libres, o sustituidos, por ejemplo, grupos oxi o mercapto eterificados, por ejemplo, grupos alcoxi, alquilo-mercapto o aminoalquiloxi. Aquí se pueden reaccionar con tiourea o mercapturos, mercaptanos o alcoholatos de metal.

20. Mediante tratamiento con amoniaco o aminas se intercambian tales átomos de halógeno contra grupos amínicos.

Los grupos amino, oxi o mercapto libres se pueden

sustituir en forma usual, por ejemplo, por restos

alquílicos o aminoalquílicos bajos. Los grupos oxi

25. libres se pueden sustituir también por los grupos mercapto por ejemplo por reacción con agentes sulfurizantes, tal como pentasulfuro de fósforo. Los grupos mercapto libres o eterificados se pueden transformar

además mediante reacción con amoniaco o aminas en

30. los correspondientes grupos amínicos. Siempre que los



- compuestos obtenidos contengan átomos de hidrógeno tautomerizantes, tal como por ejemplo 7-amino-2,4- y/o 5-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidinas, éstas se pueden sustituir en la forma usual, por ejemplo por restos
5. alquílicos o aminoalquílicos. La introducción de restos orgánicos en los grupos oxi, mercapto o amino o en los átomos de nitrógeno del anillo se efectúa convenientemente por reacción con los éteres reaccionables de los alcoholes correspondientes, especialmente
10. aquellos de los ácidos halogenohidrogénicos, ácidos sulfúricos o ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo de los ácidos benzolsulfónicos, ventajosamente en presencia de agentes de condensación o empleando las sales metálicas de las pirimido-pirimidinas.
15. Los átomos de halógeno o grupos tio en la posición 2, 4 y/o 5 se pueden sustituir también, en forma en sí conocida, por hidrógeno.
- Las transformaciones mencionadas en las pirimido-pirimidinas obtenidas se pueden realizar
20. individualmente o en combinación entre sí.
- La invención abarca también aquellas variaciones del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que en cualquier etapa del procedimiento se obtiene como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o modificaciones del procedimiento en las cuales los participantes
25. en la reacción se forman bajo las condiciones de reacción.
30. Como materiales iniciales y participantes en

2 5 5 6 2 9



5. la reacción se emplean especialmente aquellos que corresponden a las aclaraciones efectuadas al principio con respecto a los productos finales. Los materiales iniciales se obtienen, siempre que sean desconocidos, según métodos en sí ya conocidos.

10. Las pirimidinas empleadas como material inicial se pueden obtener, por ejemplo, por condensación de amidinas sustituidas adecuadamente con ácidos malónicos que lleven un grupo carbonílico o carboxílico y en caso dado en forma de sus derivados funcionales de ácido y/o carbonilo y, en caso dado, adecuada modificación de los sustituyentes en las pirimidinas obtenidas. Así, se puede, por ejemplo reaccionar una S-alquilo-isotiourea con etoxi-metileno-malonitrilo a la 2-alquilomercapto-4-amino-5-ciano-pirimidina, en la cual el grupo alquilomercapto se puede intercambiar por tratamiento con amoníaco o una amina, tal como dimetiloamina.

15. Las reacciones mencionadas se efectúan en presencia o ausencia de agentes de dilución y/o de condensación, en caso dado a temperatura más elevada, en recipiente abierto, o, si se desea, en recipiente cerrado, en caso dado bajo presión.

20. Según los sustituyentes existentes en los productos del procedimiento se pueden obtener sales distintas. Si poseen grupos oxi o mercapto libres, entonces se pueden obtener las sales metálicas, por ejemplo por solución en lejías alcalinas. Los compuestos con carácter básico forman sales con los ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos formadores de sales, entran, por ejemplo, en consideración: ácidos halogenohidrogénicos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos,

25.

30.



- ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácidos fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, 5. cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; ácidos fenilacético, benzóico, p-amino-benzóico, antranílico, p-oxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico; ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácidos 10. toluolsulfónico, naftalinsulfónico o ácido sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

- Las pirimido-pirimidinas arriba descritas, sus sales o las mezclas correspondientes, se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen a los compuestos mencionados en 15. mezcla con material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Como tales entran en consideración aquellas materias que no reaccionen con los compuestos 20. descritos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles alquilénicos, colestерina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por 25. ejemplo como tabletas, grageas, o en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Asimismo pueden contener otras 30. materias terapéuticamente valiosas. Los preparados



se obtienen según métodos usuales.

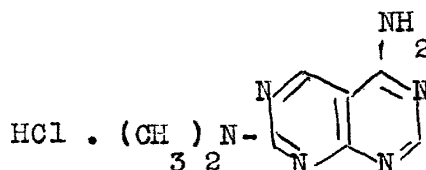
La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5. EJEMPLO 1 -

16,3 g. de 2-dimetiloamino-4-amino-5-ciano-pirimidina se calientan con 40 g. de formamida durante 5 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar se recibe la mezcla de reacción en 100 cm³ de ácido

10. clorhídrico 2-n caliente, se filtra en vacío de lo poco sin disolver, se deja enfriar y se filtra en vacío del producto precipitado. De esta manera se obtiene el hidrocioruro de la 4-amino-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula

15.



en cristales marrones del punto de fusión 330-332° (descomp.)

20. La 2-dimetiloamino-4-amino-5-ciano-pirimidina, empleada como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

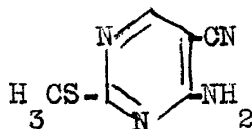
25. Las soluciones enfriadas a 0° de 11,2 g. de hidróxido potásico en 70 cm³ de metanol y de 44 g. de hidroyoduro de S-metiloisotiourea en 200 cm³ de metanol se juntan. Se mezcla a una temperatura de 8-12° con 25 g. de malonitrilo etoximetilénico, se sigue agitando a temperatura de ambiente durante 2 horas y se filtra en vacío de la precipitación obtenida.

2 45662



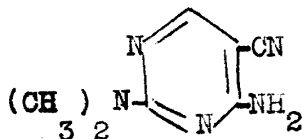
- 10 -

Esta última se recristaliza de mucho etanol. La 2-metilomercapto-4-amino-5-ciano-pirimidina de la fórmula



se obtiene de esta manera en cristales blancos del punto de fusión 235-237°.

5. 10 g. de 2-metilomercapto-4-amino-ciano-pirimidina se calientan junto con 70 cm³ de dimetilamina líquida en el tubo cerrado durante 6 horas a 90-100°. Después de vaporizar la dimetilamina en exceso, se recristaliza el residuo de dimetilofornamida.
10. La 2-dimetilamino-4-amino-5-ciano-pirimidina de la fórmula

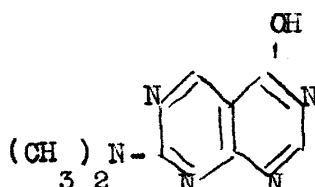


se obtienen en cristales blancos del punto de fusión 233-235°. Su hidrocioruro funde a 253-255° (descomposición).

15. EJEMPLO 2 -
18,1 g. de 2-dimetilamino-4-amino-5-carbamilo-pirimidina se calientan con 40 g. de formamida durante 4 horas. Se deja enfriar, se filtra en vacío del producto precipitado, se disuelve en 300 cm³ de sosa cáustica 2-n, se filtra en vacío de lo poco sin disolver y
- 20.



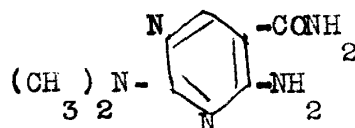
se precipita cuidadosamente poniendo con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 7. La 4-oxi⁻⁷-dimetiloamino-pirimido-
[4,5-d]pirimidina de la fórmula



5. se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 335° (descomp.).

La 2-dimetiloamino-4-amino-5-carbamilo-pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

10. 10 g. de 2-dimetiloamino-4-amino-5-ciano-pirimidina se hierven al reflujo durante 3 horas con 200 cm³ de sosa cáustica 2-n y 200 cm³ de etanol. Se deja enfriar y entonces se filtra en vacío de la 2-dimetiloamino-4-amino-5-carbamilo-pirimidina precipitada de la fórmula



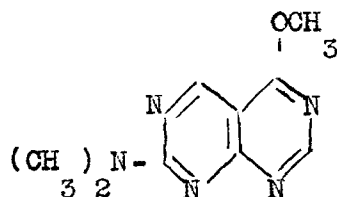
15. que funde a 289-290° y forma un hidrocioruro del punto de fusión 293° bajo descomposición.

EJEMPLO 3 -

19 g. de 4-oxi-7-dimetiloamino-pirimido-
[4,5-d]pirimidina se introducen en 75 cm³ de sosa

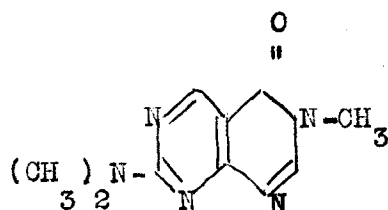


caústica 2-n. La solución se mezcla entonces agitando, lentamente con 14 g. de dimetilosulfato y se sigue agitando durante 10 horas a temperatura de ambiente. Se filtra entonces en vacío de la precipitación obtenida y se cristaliza de etanol. La 4-metoxi-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula



se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 226-227°. Forma un hidrocioruro del punto de fusión 312- (descomposición).

10. La lejía madre de arriba se extrae varias veces con cloroformo. Después de vaporizar el cloroformo se recristaliza el residuo de etanol. La 3-metilo-4-oxo-7-dimetiloamino-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula

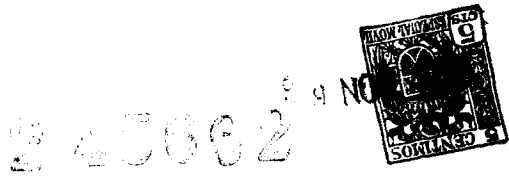


15. se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 218-220°.

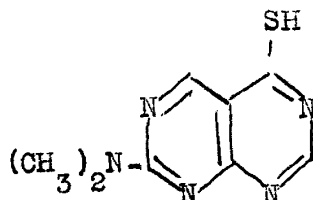
EJEMPLO 4 -

9 g. de 4-hidroxi-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina y 12 g. de pentasulfuro fosfórico

20. se hierven en 200 cm³ de piridina y se calienta durante



6 horas en un baño de 130°. Entonces se vierte la solución piridínica caliente sobre 1500 cm³ de agua, después de lo cual, al reposar, se separa una precipitación marrón. Esta última se disuelve en sosa cáustica diluida, se trata con carbón animal, se precipita mediante ácido clorhídrico diluido y después de la recristalización de mucho metanol se obtiene la 4-mercapto-7-dimetiloamino-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula



en cristales amarillos del punto de fusión 300°.

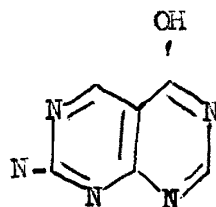
10.

EJEMPLO 5 -

7 g, de 7-metilomercapto-4-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidina se calientan con 20 cm³ de piperidina durante 6 horas a 110°. La precipitación separada se filtra y la misma se cristaliza de dimetilofornamida.

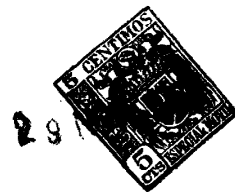
15.

Se obtiene la 7-piperidino-4-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula



en cristales blancos del punto de fusión 312-314°.

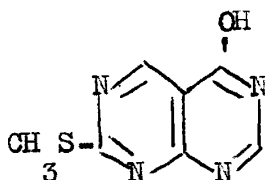
La 2-metilomercapto-5-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidina, empleada como material inicial, se puede obtener



por el siguiente procedimiento: **245662**

60 g. de 2-metilomercapto-4-amino-5-carbamilo-pirimidina se calientan con 55 g. de éster ortofórmico y 400 ml. de anhídrido acético durante 4 horas a 130°.

5. La precipitación separada se filtra y se disuelve en sosa cáustica 2-n. Mediante la adición de ácido clorhídrico 2-n a la solución alcalina se precipita la 7-metilomercapto-4-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidina de la fórmula



punto de fusión 315-318°.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle,

15.

en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza: N° 53.513 de fecha 6 de diciembre de 1957 y N° 64629 de fecha 3 de Octubre de 1958, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios

20.

que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas pirimido-pirimidinas"; caracterizándose por

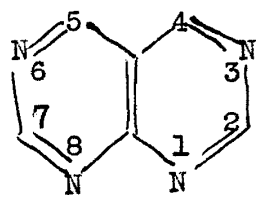
245662



245662

lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para la obtención de nuevas pirimido-pirimidinas, especialmente 7-amino-pirimido[4,5-d]pirimidinas con el núcleo de la fórmula



- 5. o sus formas tautómeras, así como de sus sales, caracterizado porque en pirimido[4,5-d]pirimidinas, que en la posición 7 contienen un resto transformable en un grupo amínico, éste se transforma en dicho resto, o de 2-amino-pirimidinas, que en la posición 4 y 5 poseen
- 10. sustituyentes adecuados para la síntesis de un sistema de anillo de una pirimido[4,5-d]pirimidina, se sintetiza el sistema de anillo de la pirimido[4,5-d]pirimidina, y si se desea, en las 7-amino-pirimido[4,5-d]pirimidinas se introducen ulteriores sustituyentes en
- 15. forma usual, se transforman o se sustituyen por hidrógeno y si se desea los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.

- 20. 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizándose porque las 2-amino-pirimidinas, que en la posición 4 muestran un grupo amínico libre y en la posición 5 un grupo carboxílico libre o funcionalmente modificado, se reaccionan con ácidos carbónicos, convenientemente

2 450 62



- en forma de sus derivados funcionales, bajo la condición, que por lo menos uno de los participantes en la reacción contenga un grupo aminos como máximo mono-sustituido como parte de un grupo funcionalmente modificado.
5. 3º.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se parte de una 2-amino-pirimidina, que en la posición 4 contiene un grupo amino libre y en la posición 5 un grupo nitrilo o de éster de ácido carbónico o el grupo carbanílico.
10. 4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque se reacciona con formamida.
15. 5º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizándose porque 2-dimetilamino-4-amino-pirimidina-5-nitrilo o -amida de ácido carbónico se condensa con formamida.
20. 6º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizándose porque en las 7-amino-2,4- y 5-oxi-pirimido[4,5-d]pirimidinas, el átomo de hidrógeno tautomerizante se sustituye por un resto alquílico bajo.
25. 7º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizándose porque se escogen tales materias iniciales y se procede de manera que se obtenga 4-amino-7-dimetilamino-pirimido[4,5-d]pirimidina.
30. 8º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizándose porque se seleccionan tales materias iniciales y se procede de manera que



- 17 - 2 45662

se obtenga 4-oxi-7-dimetiloamino-pirimido- [4,5-d]pirimidina.

5. 9ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizándose porque en las 4-oxi-7-dimetiloamino-pirimido [4,5-d]pirimidinas el grupo oxi se transforma en un grupo mercapto.

10. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 6ª caracterizándose porque se escogen tales materias iniciales y se procede de manera que se obtenga 4-metoxi-7-dimetiloamino-pirimido [4,5-d]pirimidina.

15. 11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizándose porque se escogen tales materias iniciales y se procede de manera que se obtenga 3-metilo-4-oxo-7-dimetiloamino-3,4-dihidropirimido [4,5-d]pirimidina.

20. 12ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque una pirimido [4,5-d]pirimidina, que en la posición 7 muestra un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o sustituido, se reacciona con amoníaco o con una amina.

25. 13ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizándose porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

14ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas pirimido-pirimidinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria,

2 45362

29 NOV



que consta de dieciocho hojas, escritas a máquina
por una sola cara

Madrid,

29 NOV. 1950

C I B A, Sociéte Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
A P