

257673



257673

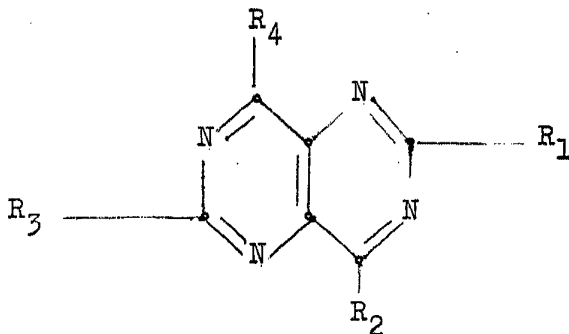
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIMIDO- $\left[5,4-d\right]$ -PIRIMIDINA".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de derivados de la pirimido- $\left[5,4-d\right]$ -pirimidina de la fórmula general:



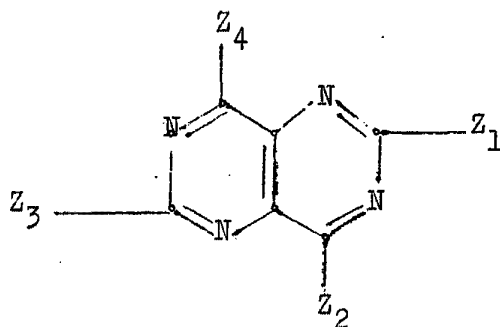
En esta fórmula, de dos a cuatro de los restos R_1 a R_4 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan un



25 76 73

grupo amino libre, un grupo amino monosustituido, un grupo amino bisustituido o un anillo heterocíclico que contiene hidrógeno, enlazado a través del átomo del hidrógeno con la estructura de la pirimidopirimidina, mientras que los restantes restos, de
15 cero a dos, que también pueden ser iguales o distintos entre sí, representan un grupo hidróxilo o tio libre o sustituido, hidrógeno o un resto de hidrocarburo.

Según la invención, se obtienen estos compuestos por transformación de compuestos de la fórmula general



25 - donde de uno a cuatro de los restos Z₁ a Z₄, que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan un grupo hidróxilo, tio o amino libre o sustituido, un resto heterocíclico que contiene hidrógeno, enlazado a través del átomo de nitrógeno con la estructura de la pirimidopirimidina, o un grupo de amonio
30 cuaternario, y de cero a dos de los restos Z₁ a Z₄, que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan hidrógeno o un resto de hidrocarburo - con amoníaco, una amina primaria o secundaria, cuyo átomo de nitrógeno, puede ser también miembro
35 de un anillo heterocíclico, preferiblemente a temperatura aumentada y preferiblemente con un exceso de la amina empleada, eventualmente en presencia de un disolvente y/o de un acelerador de reacción, y eventualmente bajo presión. Los compuestos obtenidos según la invención pueden ser transformados, de manera conocida, en sus sales ácidas de adición.

3-257673



40 Los derivados de pirimidopirimidina empleados como materias
primas, de la fórmula general indicada anteriormente, pueden por
ejemplo ser obtenidos por el procedimiento descrito en la Patente
alemana 845.940, partiendo sin embargo, en lugar de los áci-
dos 5-amino-uracil-4-carboxílicos sustituidos allí mencionados,
45 de derivados de dichos ácidos carboxílicos sustituidos de mane-
ra correspondiente en el anillo de la pirimidina. Pero también
se puede halogenar, por ejemplo, una trioxi- o tetraoxipirimido-
pirimidina en el compuesto tri- y respectivamente tetrahalogena-
do, y a continuación intercambiar el halógeno de este compuesto,
50 por el procedimiento descrito en la Patente 227.266, con los sus-
tituyentes Z_1 a Z_4 indicados en la fórmula general anterior de
las materias primas, eventualmente por grados.

A las aminas primarias o secundarias utilizables como com-
ponentes de reacción en el procedimiento según la invención, y
55 respectivamente a las aminas cuyos restos pueden estar contenidos
ya como sustituyentes Z en las materias primas de la fórmula in-
dicada anteriormente, pertenecen por ejemplo los siguientes com-
puestos:

Alquilaminas, oxialquilaminas, alcoxialquilaminas, dialquila-
60 mino -alquilaminas, ariloxialquilaminas, aralquilaminas, aralquil-
aminas sustituidas, sustituidas por grupos inertes en las condi-
ciones de reacción, aminas aromáticas, aminas aromáticas sustitui-
das, sustituidas por grupos inertes en las condiciones de reac-
ción, polioxialquilaminas, polioxialquilaminas eterificadas, pi-
65 rrolidina, piperidina, morfolina, hexametilenimina, piperacina y
productos de sustitución de estas aminas heterocíclicas, siendo
de considerar ante todo, como sustituyentes, halógeno o grupos
alquilo, hidroxilo, o alcoxi, hidracina, alquilhidracinas y gua-
nidinas.

25 76 73



70 Los compuestos básicos obtenidos por el procedimiento de la invención forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

Como se trata de sales atóxicas para utilizar en Farmacia, son adecuados por ejemplo, para la formación de sales, los ácidos siguientes:

75 Acido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido nicotínico, ácido canfosulfónico.

80 Puede ser conveniente realizar la transformación según la invención en presencia de aceleradores de reacción, por ejemplo de las sales ácidas de adición de las aminas empleadas, o de cobre en polvo o sales de cobre. Es ventajoso trabajar bajo presión, especialmente cuando se hacen reaccionar uno con otro unos participantes de la reacción relativamente volátiles.

85 Como se ha dicho anteriormente, el procedimiento según la invención puede ser aplicado en presencia de disolventes que no participan en la transformación. Pertenecen a ellos, por ejemplo, el agua, el alcohol, la acetona, el dioxano, el benzol y el xilol.

90 Una forma preferida de ejecución del procedimiento según la invención consiste en emplear en exceso el amoníaco, la amina primaria o secundaria que sirve de componente de reacción, ya que entonces no es necesario disolvente extraño alguno.

En general, se realice la transformación a temperatura aumentada.

95 Por el procedimiento según la invención puede por ejemplo llegarse, partiendo de la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(etiltilio)-pirimidopirimidina por transformación con la correspondiente amina en la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipirriodilino-pirimidopirimidina (p.f. = 186 - 188° C), en la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-



100 bis-(dietilamino)-pirimidopiridimina (p.f. = 177 - 168 $\frac{1}{2}$ C) y en la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dimorfolino-pirimidopiridimina (p.f. = 203 - 204 $\frac{1}{2}$ C).

En lugar de partir de la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-
(etiltio)-pirimidopiridimina, se puede también partir, para la
105 obtención de los productos finales mencionados, del correspondiente compuesto 4,8-di-(fenoxi)-, 4,8-di-(etoxi), o 4,8-di-(feniltio)-. Existen posibilidades análogas para la obtención de los compuestos: 2,6-dimorfolino-4,8-di-(propil-etanolamino)-pirimidopiridimina (p.f. = 141 - 143 $\frac{1}{2}$ C) y 2,6-dimorfolino-4,8-bis-
110 (dietanolamino)-pirimidopiridimina (p.f. = 209 - 210 $\frac{1}{2}$ C), haciéndose reaccionar cada vez una 2,6-dimorfolino-4,8-ditio- y respectivamente -4,8-dioxi-pirimidopiridimina con propiletanolaminas y respectivamente con dietanolamina.

Los compuestos obtenibles por el procedimiento según la in-
115 vención constituyen valiosos medicamentos que se distinguen ante todo por efectos cardiovasculares y espasmolíticos, y especialmente por un efecto dilatador muy bueno de la coronaria.

Los ejemplos siguientes explican la invención, sin limitar la.

120 Ejemplo 1

Distintas 2,4,6-triamino-8-pirimidopirimidinas

a) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-piperidino-8-etiltio-pirimidopiridina

Se calentaron durante unas 3 horas a 180 $\frac{1}{2}$ C, en tubo cerrado
125 a la lámpara, 4,6 g (0,01 mol) de 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(etiltio)-pirimidopiridimina con 40 cm 3 de piperidina. Al lavar la mezcla obtenida con unos 300 cm 3 de agua, el producto de la reacción se separó en forma de precipitado untuoso de color amarillo-moreno. Se disolvió y precipitó inmediatamente una vez en áci



130 do clorhídrico diluido mediante amoníaco. Rendimiento 3,0 g
(63% de la teoría). Para el análisis, se disolvió y precipitó
el compuesto una vez en ácido acético al 10% mediante solución
de acetato de sodio al 10% y se recristalizó 2 veces en cloruro
de etileno: agujitas microcristalinas amarillas, p.f. = 143 =
135 144 \pm C.

$C_{21}H_{35}O_4N_7S$ (481,6) Calculado: C 52,37 H 7,32
Hallado: 52,15 7,15

b) 2,4,6-tris-(dietanolamino)-8-etiltio-pirimidopirimidina

Se calentaron durante aproximadamente 1 1/2 horas a 180 \pm C
140 4,6 g (0,01 mol) de 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(etil-tio)-
pirimidopirimidina con 15,7 g (0,15 mol) de dietanolamina. La
masa de fusión obtenida fué absorbida en 150 cm 3 de agua. Previa
neutralización con ácido acético glacial, y después de un reposo
de varias horas, el producto de reacción se separó en forma de
145 precipitado fino y amarillo. Después de filtrar por aspiración,
lavar y secar: 3,0 g (60% de la teoría). Para limpiar, se hirvió
una vez con un poco de cloruro de etileno y se recristalizó una
vez en cloruro de etileno-acetona (1:1): polvo microcristalino
amarillo, p.f. = 157 - 159 \pm C.

150 $C_{20}H_{35}O_6N_7S$ (501,6) Calculado: C 47,89 H 7,03
Hallado: 47,95 7,15

c) 2,4,6-trimorfolino-8-etiltio-pirimidopirimidina

Obtención análoga a la del compuesto a). Partiendo de 4,2
g (0,01 mol) de 2,6-dimorfolino-4,8-di-(etiltio)-pirimidopirimi
155 dina, se obtuvieron después de una sola disolución y precipita
ción en ácido clorhídrico diluido, 2,6 g (59% de la teoría) de
2,4,6-trimorfolino-8-etiltio-pirimidopirimidina. En dimetiforma
mida acuosa: agujitas microcristalinas de color amarillo claro,
p.f. = 212 - 214 \pm C.



7. 25 76 71

160 $C_{20}H_{29}N_7O_3S$ (447,6) Calculado: C 53,67 H 6,53
 hallado: 53,15 6,35

d) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-morfolino-8-etiltio-pirimidopirimidina-
na-

Obtención análoga a la del compuesto a). P.f. = 166 - 168° C.

165 Ejemplo 2

Distintas 2,4,6,8-tetraamino-pirimidopirimidinas

a) 2,6-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimidopirimidina

170 Se calentaron durante unas 4 horas a 200° C, en tubo cerrado de paredes gruesas, 4,8 g (0,01 mol) de 2,6-bis-(dietanolamino)-4-piperidino-8-etil-tio-pirimidopirimidina, y respectivamente 4,6 g (0,01 mol) de 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(etiltio)-pirimidopirimidina con 150 cm³ de piperidina. Se concentró hasta un grado avanzado en el vacío la solución clara y amarilla obtenida. Al añadirse el residuo que quedaba a unos 150 cm³ de agua, la 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimidopirimidina se separó en forma de masa de color amarillo tirando a moreno que se solidificó pronto. Rendimiento 3,4 g (67% de la teoría).

175 En cloruro de etileno: prismas amarillos, p.f. = 163 - 165° C.
 Clorhidrato, p.f. = 196 - 198° C; bromhidrato, p.f. = 184 - 189° C;
 180 sulfato, p.f. = 168 - 70° C.

Análogamente al compuesto a) (pero eventualmente con reflujo), se obtuvieron, además de otras, también las siguientes tetraamino-pirimidopirimidinas:

b) 2,4,6-tris-(dietanolamino)-8-piperidino-pirimidopirimidina, p.f. = 174 - 175° C,

c) 2,4,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 238 - 241° C,

d) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(gexametfleinimino)-pirimidopiri



25 76 7 J

- 190 midina, p.f. = 170 - 172^g C,
e) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(3'-metilpiperidino)-pirimido
pirimidina, p.f. = 188 - 190^g C,
f) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(2'-metilpiperidino)-pirimido-
pirimidina, p.f. = 208 - 209^g C,
195 g) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(4'-metilpiperidino)-pirimido
pirimidina, p.f. = 174 - 175^g C,
h) 2,4,6,8-tetramorfolino-pirimidopirimidina, p.f. = 266 - 268^g C,
i) 2,6-di-(N-metilpiperazino)-4,8-dipiperidino-pirimido-pirimidi
na, p.f. = 130 - 132^g C,
200 k) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-bis-(1',2',5',6'-tetra-hidropiridi
no)-piridino-pirimidina, p.f. = 150 - 152^g C,
l) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-di-(3'-hidroxipiperidino)-pirimido
pirimidina, p.f. = 202 - 204^g C,
m) 2,6-bis-(diisopropanolamino)-4,8-dimorfolino-pirimido-pirimidi
205 na, p.f. = 216 - 218^g C,
n) 2-diisopropanolamino-6-dietanolamino-4,8-dipiperidino-pirimido
pirimidina, p.f. = 172 - 174^g C,
o) 2,6-di-(etanol-butanol(2')-amino)-4,8-dimorfolino-pirimidopiri
midina, p.f. = 173 - 175^g C,
210 p) 2-etanolisopropanolamino-6-dietanolamino-4,8-dipiperidino-piri
midopirimidina, p.f. = 146 - 148^g C,
q) 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-bis-(2',6'-dimetilmorfolino)-piri
midopirimidina, p.f. = 181 - 183^g C,
r) 2,6-dipiperidino-4,8-bis-(dietanolamino)-pirimidopirimidina,
215 p.f. = 182 - 184^g C,
s) 2,6-dipirrolidino-4,8-bis-(dietanolamino)-pirimidopirimidina,
p.f. = 178 - 181^g C.

Ejemplo 3

Distintas 4,8-diamino-pirimidopirimidinas



9. 257

220 a) 4,8-di-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina

Se hicieron hervir durante 1 hora aproximadamente, con reflujo, 2,0 g (0,01 mol) de 4,8-ditio-pirimidopirimidina y respectivamente 3,5 g (0,01 mol) de 4,8-di-(benciltio)-pirimidopirimidina con 20 cm³ de β -oxietilamina. Después de absorber la mezcla de reacción en unos 60 cm³ de agua, se separó después de un reposo de varias horas el producto de reacción en forma de precipitado cristalino de color tirando a moreno. Rendimiento: 1,4 g y respectivamente 1,5 g (56% y respectivamente 60% de la teoría). En metanol: cristales incoloros y brillantes, p.f. = 203 - 205 \pm C.

230 Análogamente al compuesto a), partiendo eventualmente de la 4,8-di-(etiltio)-pirimidopirimidina, se obtuvieron también las siguientes 4,8-diamino-pirimidopirimidinas:

- b) 4,8-dianilino-pirimidopirimidina, p.f. = 255 - 256 \pm C,
- c) 4,8-di-(N-oxietil-p-nitroanilino)-pirimidopirimidina, p.f. = 265 - 267 \pm C,
- d) 4,8-di-(bencil-etanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 126 - 128 \pm C,
- e) 4,8-di-(etilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 144 - 146 \pm C.

Ejemplo 4

240 2,4,6,8-tetra-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina

a) Se calentaron con 50 cm³ de β -oxietilamina en tubo cerrado a la lámpara durante unas 15 horas, a 220 \pm C, 4,2 g (0,01 mol) de 2,6-di-(etiltio-4,8-di-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina y respectivamente 3,7 g (0,01 mol) de 2,4,6,8-tetra-(etiltio)-pirimidopirimidina, y respectivamente se hicieron hervir durante unas 32 horas con reflujo. La solución de color oscuro obtenida fué concentrada en el vacío casi hasta la sequedad.

Después de añadir unos 50 cm³ de agua, el producto de reacción en bruto se separó, después de un prolongado reposo, en for



257673

250 ma de precipitado cristalino tirando a moreno. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar: 1,6 g y respectivamente 1,1 g (43% y respectivamente 29% de la teoría).

En agua: prismas ligeramente morenos, p.f. = 180-182° C.

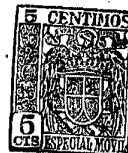
255 Como producto intermedio y respectivamente secundario de esta transformación puede demostrarse la presencia de 2,4,8-tri-(β -oxietilamino)-6-etiltio-pirimidopirimidina.

b) Se calentaron durante 1 hora aproximadamente, con reflujo, con 20 cm³ de β -oxietilamina, 4,8 g (0,01 mol) de 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-di-(feniltio)-pirimidopirimidina y respectivamente 4,4 g (0,01 mol) de 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-difenoxi-pirimidopirimidina. Después de verter la solución obtenida en unos 40 cm³ de agua, la 2,4,6,8-tetra-(β -oxietil-amino)-pirimidopirimidina se separó, después de un reposo de varias horas, en forma de precipitado cristalino. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar, el rendimiento fué de 2,8-3,1 g (76-84% de la teoría).

270 En la transformación de la 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-di-(feniltio)-pirimidopirimidina con β -oxietilamina, pudo aislarse como producto intermedio la 2,4,6-tri-(β -oxietilamino)-8-feniltio-pirimidopirimidina, p.f. = aproximadamente 138° C.

c) Se hicieron hervir durante 1 hora aproximadamente, con reflujo, con 30 cm³ de β -oxietilamina, 5,9 g (0,01 mol) cloruro de 2,4,6,8-tetrapiridil-pirimidopirimidina y respectivamente 0,01 mol del correspondiente compuesto de 2,4,6,8-tetra-(triethylammonio). Después de verterse la solución obtenida en unos 60 cm³ de agua, la 2,4,6,8-tetra-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina se separó, después de un prolongado reposo, en forma de precipitado cristalino. Rendimiento 1,2 g y respectivamente 1,3 g (33 - 35% de la teoría).

257673



280 Los compuestos empleados como materias primas para la transformación anteriormente descrita fueron obtenidas de la siguiente manera:

285 En una solución, calentada a unos 60^o C, de 5,4 g (0,02 mol) de 2,4,6,8-tetracloro-pirimidopirimidina en 100-150 cm³ de dioxano seco se vertieron a gotas unos 16 cm³ de piridina en el transcurso de unos 15 minutos. El producto de reacción se separó rápidamente primero en forma de precipitado verde oleoso que, sin embargo, se solidificó después de reposar algún tiempo. Pre-
290 via decantación del dioxano, y respectivamente después de separarse por filtración con aspiración, se frotó con acetona, se filtró por aspiración, se lavó con acetona y se secó en el vacío a temperatura ambiente. El cloruro de 2,4,6,8-tetrapiridil-pirimidopirimidina así obtenido fué empleado para la ulterior transformación. Constituye un polvo verdoso bien soluble en agua
295 y que, con álcalis acuosos, produce la coloración roja típica de las sales de piridil. El correspondiente compuesto de tetra-(etilamonio) fué obtenido de manera similar (sólo con un debil calentamiento): polvo de color moreno claro, p.f. = 245 - 247^o C.
300 d) Se hirvieron cada vez durante 1 hora aproximadamente, con reflujo, con 20 cm³ de β -oxietilamina, 0,01 mol de 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-diamino-pirimido-pirimidina, y respectivamente 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-bis-(dietanolamino)-pirimidopirimidina, y respectivamente 2,6-di-(β -oxietilamino)-4,8-dimorfolino-pirimidina. Después de verterse la solución obtenida en
305 50 cm³ de agua, la 2,4,6,8-tetra-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina se separó, después de un reposo de varias horas, en forma de precipitado cristalino debilmente coloreado. Los rendimientos fueron en promedio de 2,7 g (73% de la teoría).



2570

310 Ejemplo 5

Varias 2,4,6,8-tetra-amino-pirimidopirimidinas

a) 2,4,6,8-tetra-anilino-pirimidopirimidina

Se calentaron durante 1 hora aproximadamente con reflujo, con 25 cm³ de anilina, 4,0 g (0,01 mol) de 2,6-dianilino-4,8-di-(etoxi)-pirimidopirimidina y respectivamente 3,5 g (0,01 mol) de 2,6-dianilino-4,8-dioxi-pirimidopirimidina, y respectivamente 5,3 g (0,01 mol) de 2,6-dianilino-4,8-di-(benciloxi)-pirimidopirimidina. Al verterse la solución de color moreno oscuro así obtenida en unos 500 cm³ de ácido clorhídrico 0,5 n, la tetra-anilino-pirimido-pirimidina en bruto se separó en forma de precipitado amorfo de color tirando a moreno. Rendimiento 4,6-4,8 g (92-96% de la teoría). Después de varias recristalizaciones en dioxano: agujitas de color muy amarillo, p.f. = 300-302^o C.

Analogamente al compuesto a) (pero eventualmente a presión y por transformación de los correspondientes 2,6-diamino-4,8-ditio [resp. di-(etiltio)]-pirimidopirimidinas o de las correspondientes 2,6-diamino-4,8-dimorfolino-[resp. dipiperidino]-pirimidopirimidinas con las correspondientes aminas, se obtuvieron entre otras también las siguientes tetra-amino-pirimidopirimidinas:

b) 2,4,6,8-tetra-(metilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 227-228^o C,

c) 2,4,6,8-tetra-(alilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 201-202^o C,

d) 2,4,6,8-tetra-(bencilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 176-178^o C,

e) 2,4,6,8-tetra-(metiletanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 155-156^o C,

f) 2,4,6,8-tetra-(dietanolamino)-pirimidopirimidina, p. f. =



340 213-214g C.

Ejemplo 6

Distintas 2,4,8-triamino-pirimidopirimidinas

a) 2,4,8-trimorfolino-pirimidopirimidina

345 Se calentaron durante unas 3 horas a 200g C, en tubo de presión, 4,0 g (0,01 mol) de 2,morfolino-4,8-di-(carboximetiltio)-pirimidopirimidina con 70 cm³ (0,8 mol) de morfolina. Se concentró hasta un grado avanzado la solución de reacción obtenida. Después de absorber el residuo que queda en unos 200 cm³ de agua, la 2,4,8-trimorfolino-pirimidopirimidina se separó en forma de precipitado amorfo de color debilmente amarillo -moreno. Rendi-
350 miento 2,1 g (71% de la teoría). En etanol: polvo casi incoloro, p.f. = 182-184g C.

355 Análogamente al compuesto a) (pero eventualmente con reflujo y por transformación de materias primas con otros grupos tio substituidos), se obtuvieron también las siguientes 2,4,8-triamino-pirimidopirimidinas:

b) 2,4,8-trianilino-pirimidopirimidina, p.f. = 203 - 204g C,

c) 2,4,8-tri-(o-metoxianilino)-pirimidopirimidina, p.f. = 214 - 215g C,

360 d) 2,4,8-tri-(bencilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 128 - 130g C,

e) 2,4,8-tri-(β -oxietilamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 113 - 115g C.

Ejemplo 7

365 2,4,8-tri-(metiletanolamino)-6-etiltio-pirimidopirimidina

Se hirvieron durante 4 horas con reflujo, con 50 cm³ de metiletanolamina, 3,7 g (0,01 mol) de 2,4,6,8-tetra-(etiltio)-pirimidopirimidina. Al absorberse la solución aun caliente en unos 500 cm³ de agua, el producto de reacción se separó en forma de



257673

370 precipitado de color amarillo claro, en un primer tiempo algo untuoso, pero que cristalizó rápidamente. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar (en el vacío, a temperatura ambiente), el rendimiento fué de 3,7 g (91% de la teoría). En metanol: prismas microcristalinos de color marfil, p.f. = 95 - 97° C.

375 $C_{17}H_{29}N_7O_3S$ (411,5) Calculado C 49,62 H 7,10
Hallado 49,10 7,02

Ejemplo 8

Distintas 2,4,8-triamino-6-fenil-pirimidopirimidinas.

a) 2,4,8-trimofolino-6-fenil-pirimidopirimidina

380 Se calentaron durante 3 horas a unos 200° C, en tubo cerrado a la lámpara, con 80 cm³ de morfolina, 3,9 g (0,01 mol) de 2-morfolino-4,8-dietiltio-6-fenil-pirimidopirimidina. Se concentró hasta un punto avanzado en el vacío la solución de reacción. Al absorberse el residuo que quedó en unos 100 cm³ de agua, el
385 producto de reacción se separó en forma de precipitado color naranja. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar: 3,2 g (70% de la teoría). Para el análisis se recristalizó dos veces la substancia en isopropanol: agujitas microcristalinas de color naranja, p.f. = 236 - 237° C.

390 $C_{24}H_{30}N_7O_3$ (464,6) Calculado C 62,06 H 6,51
Hallado 62,50 6,63

b) 2-morfolino-4,8-di-(β-oxietilamino)-6-fenil-pirimidopirimidina.

395 Se hirvieron durante 1 hora aproximadamente, con reflujo, 3,9 g (0,01 mol) de 2-morfolino-4,8-dietiltio-6-fenil-pirimidopirimidina con 20 cm³ de β-oxietilamina. Al absorberse la mezcla obtenida en unos 100 cm³ de agua, el producto de reacción se separó en forma de precipitado de color amarillo claro. Rendimiento 3,1 g (75% de la teoría). En etanol: polvo microcrista



25 76 73

400 lino (agujitas) de color amarillo claro, p.f. = 244 - 246º C.

Ejemplo 9

Distintas, 2,6-di-(etiltio)-4,8-diamino-pirimidopirimidinas.

a) 2,6-di-(etiltio)-4,8-di-(N-metilpiperazino)-pirimidopirimidina

405 Se calentaron durante 5 horas, con reflujo, 3,7 g (0,01 mol) de 2,4,6,8-tetra-(etiltio)-pirimidopirimidina con 15 cm³ de N-metilpiperazina. Luego se absorbió la mezcla de reacción en 150 cm³ de agua y, después de dejar reposar algún tiempo, se filtró por aspiración, se lavó y se secó la pirimidopirimidina que se había separado (precipitado cristalino de color naranja). Para la
410 purificación, se recristalizó una vez en metanol-agua (3 : 1) : prismas muy pequeños de color naranja claro, p.f. = 119º C - 121º C, rendimiento (substancia pura al análisis) 2,6 g (58% de la teoría).

| | | | | | | |
|-----|----------------------|---------|------------|---------|--------|---------|
| | $C_{20}H_{32}N_8S_2$ | (448,6) | Calculado: | C 53,45 | H 7,20 | S 14,20 |
| 415 | | | Hallado: | 53,54 | 7,60 | 14,10 |

Análogamente al compuesto a), se obtuvieron también las siguientes 2,6-di-(etiltio)-4,8-diamino-pirimidopirimidinas:

b) 2,6-di-(etiltio)-4,8-dimorfolino-pirimidopirimidina, p.f. = 184 - 185º C.

420 c) 2,6-dietiltio-4,8-dipiperidino-pirimidopirimidina, p.f. F = 132 - 133º C.

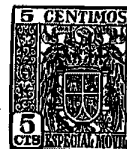
Ejemplo 10

Distintas 2,6-ditio-4,8-diamino-pirimidopirimidinas

425 Obtención análoga a la del Ejemplo 9, por calentamiento de las correspondientes 2,4,6,8-tetratio-pirimidopirimidinas con las correspondientes aminas, con reflujo.

a) 2,6-di-(etiltio)-4,8-dipirrolidino-pirimidopirimidina, punto de fusión = 184 - 186º C.,

b) 2,6-di-(feniltio)-4,8-di-(N'-metilpiperazino)-pirimidopirimi



- 430 dina, p.f. = 204-206g C.,
- c) 2,6-di-(benciltio)-4,8-di-(N'-metilpiperazino)-pirimidopirimidina, p.f. = 155-156g C.,
- d) 2,6-ditio-4,8-dipiperidino-pirimidopirimidina, p.f. = 175-180g C. (desc.)
- 435 e) 2,6-di-(feniltio)-4,8-di-(metiletanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 147-148g C.,
- f) 2,6-di-(benciltio)-4,8-di-(metiletanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 115-117g C.,
- g) 2,6-di-(feniltio)-4,8-dihidracino-pirimidopirimidina, p.f. =
- 440 150-152g C.

En la transformación de la 2,4,6,8-tetra-(feniltio)-pirimidopirimidina con metiletanolamina pudiera obtenerse como producto secundario la 2,4,8-tris-(metiletanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 55-58g C.

445 Ejemplo 11

Distintas 2,4,6-triamino-8-tio-pirimidopirimidinas

Preparación análoga a la del Ejemplo 1, pero no bajo presión, sino por calentamiento de las correspondientes 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-ditio-pirimidopirimidina (obtenidas de las correspondientes 2,6-dicloro-4,8-ditio-pirimidopirimidinas) con las correspondientes aminas, eventualmente con reflujo (a-f).

- 450 a) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-morfolino-8-benciltio-pirimidopirimidina, p.f. = 121-124g C.,
- b) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-(1', 2', 5', 6',-tetrahidropiridino)-8-etiltio-pirimidopirimidina, p.f. = 150-152g C.,
- 455

Clorhidrato de

- c) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-(3'-metilpiperidino)-8-etiltio-pirimidopirimidina, p.f. = 124-126g C.,
- d) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-(3'-hidroxipiperidino)-8-etiltio-



257973

- 460 pirimidopirimidina, p.f. = 170-173º C.,
- e) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-pirrolidino-8-etiltio-pirimidopirimi
dina, p.f. = 175-177º C.,
- f) 2,6-bis-(dietanolamino)-4-piperidino-8-benciltio-pirimidopiri
midina,
- 465 g) 2,4,6-tris-(dietanolamino)-8-feniltio-pirimidopirimidina,
p.f. = 182-184º C.,
- h) 2,4,6-tris-(dietanolamino)-8-benciltio-pirimidopirimidina,
p.f. = 174-175º C.

Ejemplo 12

470 2,6-dimorfolino-4-(β -oxietilamino)-8-etoxi-pirimidopirimidina

Se calentaron durante 4 horas, con reflujo, 2,0 g (0,005 mol) de 2,6-dimorfolino-4,8-dietoxi-pirimidopirimidina con 15 cm³ de β -oxietilamina. La solución de reacción obtenida fué absorbida en unos 100 cm³ de agua y fuertemente acidificada con ácido clorhídrico diluído. Previa filtración, se precipitó el producto de la reacción mediante amoníaco diluído. Previa filtración por aspiración, lavado y secado, el rendimiento fué de 1,5 g (74% de la teoría). Para el análisis, se recristalizó una vez en dioxano : polvo microcristalino de color amarillo claro, p.f.=

475

480 285-287º C.

| | | | | |
|---|---------|-----------|---------|--------|
| C ₁₈ H ₂₇ N ₇ O ₄ | (405,5) | calculado | C 53,45 | H 6,48 |
| | | hallado | 53,80 | 7,04 |

Ejemplo 13

Distintas 2,4,6,8-tetra-amino-pirimidopirimidinas

485 a) 2,4,6,8-tetra-(etiletanolamino)-pirimidopirimidina

Se calentaron durante 4 horas, con reflujo, 1,0 g (0,002 mol) de 2,4,6,8-tetra-fenoxi-pirimidopirimidina con 15 cm³ de etiletanolamina. Al absorberse la solución obtenida en unos 150 cm³ de agua, el producto de reacción se separó en forma de depó



257673

490 sito amarillo untuoso en un primer tiempo, pero que después de un corto reposo se solidificó. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar a unos 70º C, se recristalizó dos veces en benzol con fines de purificación : agujitas muy pequeñas de color amarillo verdoso, p.f. = 127-129º C.

495 Rendimiento 0,8 g (83% de la teoría).

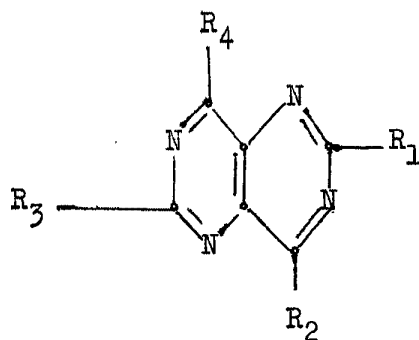
| | | | | | |
|------------------------------|-----------|---|-------|---|------|
| $C_{22}H_{40}N_8O_4$ (480,6) | Calculado | C | 54,98 | H | 8,39 |
| | Hallado | | 55,6 | | 8,66 |

b) 2,4,6,8-tetra-(metiletanolamino)-pirimidopirimidina, p.f. = 156-158º. Obtención análoga a la del compuesto a).

500 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 30 de Abril de 1959, bajo el número T 16 629 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES
=====

505 1). Procedimiento para la obtención de derivados de la pirimido-
[5,4-d]-pirimidina de la fórmula general



510 donde de dos a cuatro de los restos R_1 a R_4 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan un grupo amino libre, un grupo amino monosustituido, un grupo amino disustituido o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, enlazado a través del átomo de nitrógeno con la estructura de la pirimidopirimidina, y
515 los otros restos, de cero a dos, que también pueden ser iguales o

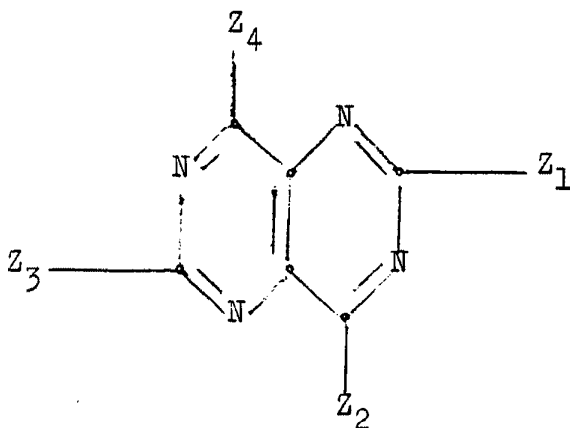


19.
25 76 73

520

distintos entre sí, representan un grupo hidroxilo o tio libre o sustituido, hidrógeno o un resto de hidrocarburo, caracterizado por transformarse, eventualmente en presencia de un disolvente y/ de un acelerador de reacción y eventualmente a presión, compuestos de la fórmula general

525



530

- donde de uno a cuatro de los restos Z₁ a Z₄, que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan un grupo hidroxilo, tio o amino libre o sustituido, un anillo heterocíclico que contienen nitrógeno, enlazado a través del átomo de nitrógeno con la estructura de la pirimidopirimidina, o un grupo amónico cuaternario, y de cero a dos de los restos Z₁ a Z₄, que pueden ser iguales o distintos entre sí, representan hidrógeno o un resto de hidrocarburo con amoníaco, una amina primaria o secundaria cuyo átomo de nitrógeno puede también ser miembro de un anillo heterocíclico, preferiblemente a temperatura aumentada y preferiblemente con un exceso de la amina empleada, y transformarse eventualmente los productos de reacción obtenidos en sus sales ácidas de adición.

540

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por ejecutarse la reacción, eventualmente con distintas aminas, por grados, en presencia de varios grupos susceptibles de intercambio en el producto inicial.

545

3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIMIDO-
[5,4-d]-PIRIMIDINA.

257673



Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 27 de Abril de 1960

baucums