

332574

PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: Case 5794/142.  
=====



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de derivados  
de la pirimidina".

=====  
*Solicitante:* GIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.  
=====

El objeto de la invención es la preparación  
de N,N'-di- $\int$ pirimidil-(4)-aminoalquil $\int$ -diazaciclo  
alcanos, en los cuales los restos alquilénicos sepa  
ran los átomos de nitrógeno, ligados a ellos, cada  
5. vez como mínimo por 2 átomos de carbono, así como



sus N-óxidos.

- En los nuevos compuestos pueden los radicales amino estar ulterioresmente sustituidos. Los radicales amino pueden ser también terciarios y por ejemplo estar sustituidos por restos de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, restos de propilo, butilo o pentilo, restos o ramificados, enlazados en cualquier posición, o restos aralquilo, tales como restos de fenil-alquilo inferior, por ej. restos de bencil- o fenil-etilo.
- 5.
- 10.

- Además, también los restos pirimidínicos pueden estar sustituidos, por ej. en la posición 2, por halógeno; por restos hidrocarburo alifático inferior, tal como especialmente restos de alqueno inferior o, mejor aún, restos de alquilo inferior; por restos hidrocarburo alifáticos inferiores que llevan un radical oxo eterado, por ej. los de la clase mencionada, tales como los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior ó alqueniloxi inferior-alquilo inferior; por radicales oxo sustituidos por restos de hidrocarburo alifático inferior, por ej. de la clase mencionada, por ej. radicales alqueniloxi inferior o, mejor aún, alcoxi inferior o también alquiloxi inferior-alcoxi inferior; o por restos correspondientes en los cuales átomos de oxígeno están sustituidos por azufre; o por radicales oxo libres o mercapto o por radicales amino. Aquí tienen los restos de alquilo inferior, también en los restos etéricos ante todo el significado de arriba y son especialmente restos de metilo, etilo o propilo. Como restos de alqueno inferior, también en los restos etéri-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



cos, son de mencionar especialmente los restos alílicos o metálicos o bien crotonílicos.

Los restos alcoxi inferior contenidos en los restos alcoxi inferior-alquilo inferior son, por ejemplo, los antes mencionados. Los restos alquilénicos que unen el átomo de oxígeno con el núcleo pirimidínico son preferentemente restos de alquileo con 1-5, especialmente 1-3 átomos de carbono, tales como restos de metileno, restos de etileno, propileno, butileno o pentileno enlazados en posición arbitraria. Los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior son especialmente restos de fórmula  $RO-(CH_2)_n-$  en la cual R significa un resto alquilo con 1-3 átomos de carbono y n un número entero de 1-3.

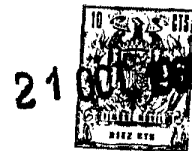
Los radicales alcoxi, contenidos en los restos de alcoxi inferior-alcoxi inferior, son por ejemplo los arriba mencionados. El resto alquileno, que une estos radicales alcoxi con el átomo de oxígeno que se encuentra en el núcleo pirimidínico, posee entre el radical alcoxi y el mencionado átomo de oxígeno por lo menos dos átomos de carbono y contiene preferentemente 2-5 átomos de carbono significando especialmente 1,2-etileno, además 1,2-, 2,3- ó 1,3-propileno, butileno o pentileno recto o ramificado, enlazado en posición arbitraria; pero separando los átomos de oxígeno adyacentes por lo menos por dos átomos de carbono. En estos restos pueden estar los átomos de oxígeno sustituidos por azufre.

Los átomos de halógeno son especialmente bromo, ante todo, sin embargo, cloro.

Los radicales amino como 2-sustituyentes del anillo pirimidínico pueden ser por ej. primarios, secunda-



- rios o terciarios. Como sustituyentes son por ejemplo de mencionar: los restos de hidrocarburo inferior, de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos en la cadena de carbono por heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno y/o estar sustituidos por radicales hidroxilo libre o radicales amino. Los restos de hidrocarburo inferior, de carácter alifático, son ante todo los restos que muestran como máximo 8 átomos de carbono de alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno, restos de cicloalquil-alquilo ó -alqueno, restos de cicloalqueno-alquilo ó -alqueno.
5. Restos de esta clase, interrumpidos por heteroátomos, son ante todo los restos de oxa- ó aza-alquilo-, oxaalquileno-, azaalquileno- u oxacicloalquilo-alquilo. Bajo
10. restos de hidrocarburo inferior, interrumpidos por heteroátomos, se han de entender especialmente también los restos de aminoalquilo inferior en los cuales el radical amino está sustituido como antes indicado y señalado a continuación. Son de mencionar especialmente los restos
15. de metilo, etilo, alilo, propilo, isopropilo, los restos de butilo, pentilo, hexilo o heptilo rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria, los restos de 3-oxabutilo, 3-oxapentilo, 3-oxaheptilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5),
20. hexileno-(1,5), hexileno-(1,6), hexileno-(2,5), heptileno-(1,7), heptileno-(2,7), heptileno-(2,6), 3-oxapentileno-(1,5), 3-azapentileno-(1,5), 3-alquilo inferior-3-aza-pentileno-(1,5), tales como 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5), 3-(hidroxialquilo inferior)-3-aza-pentileno-
25. -(1,5), tal como 3-hidroxietil-3-aza-pentileno-(1,5),
- 30.



3-oxa- ó -aza-hexileno-(1,6), ciclopentilo o ciclohexi-  
lo ó restos de ciclopentilo o ciclohexilmetilo ó -etilo.

5. El radical amino es ventajosamente un radical amino secundario, especialmente un radical alquilo inferior-amino, por ej. un radical metilo o etilo, y ante todo un resto propilo, butilo o pentilamino, en el cual los restos alquílicos preferentemente no son de naturaleza primaria, por ej. un radical isopropilo o sec. butilamino. Especialmente favorable son, sin embargo, los
10. radicales amino terciarios, especialmente los radicales di-alquilo inferior-amino, tales como los radicales dimetil-, dietil-, N-metil-N-etil-, dipropil-, di-isopropil-, di-butil-, di-sec.butil- ó di-amil-amino o los radicales pirrolidino, piperidino, piperacino, N-alquilo
15. inferior- ó N-hidroxi-alquilo inferior-piperacino o morfolino. El radical amino en el núcleo pirimidínico, en la posición 2, puede ser también ventajosamente un radical alquilo-inferior-amino sustituido por uno de los radicales amino secundarios o terciarios acabados de mencionar,
20. tal como un radical mono- ó dialquilo inferior-amino, pirrolidino, piperidino, piperacino, N-alquilo inferior- ó N-hidroxi-alquilo inferior-piperacino ó morfolino-alquilo inferior-amino.

25. El núcleo pirimidínico puede estar también sustituido en la posición 5 y/o 6, ante todo por uno de los sustituyentes indicados para la posición 2. Los restos alquilo inferior en la posición 5 y 6 pueden formar entre sí un resto alquilénico, por ej. un resto butileno-(1,4).

30. El anillo diazacicloalcanico, en el cual los res



2102

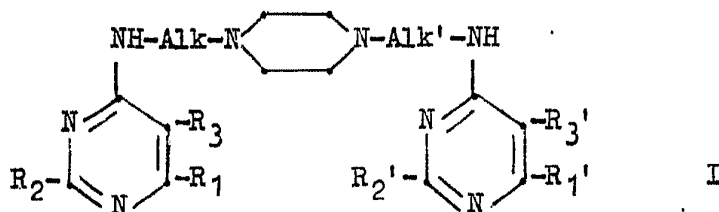
- tos alquilénicos separan los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, contiene por lo tanto por lo menos 6 miembros de anillo. Ventajosamente no contiene sin embargo más de 8 miembros de anillo.
5. Los restos alquilénicos son ante todo restos de alquileo rectos o ramificados cada uno con máximo 6 átomos de carbono, tal como por ej. butileno-(2,4), butileno-(1,4), pentileno-(1,5), pentileno-(2,5), hexileno-(2,6) ó hexileno-(3,6), pero ante todo etileno-(1,2) y en primer lugar propileno-(1,3), propileno-(2,3) o propileno-(1,2).
10. El anillo diazacicloalcánico es, en primer lugar, un anillo piperacínico sustituido por restos de alquilo inferior, ante todo por radicales metílicos, especialmente el anillo piperacínico.
15. Los restos alquilénicos que separan el anillo diazacicloalcánico de los radicales pirimidil-4-amino, por lo menos por 2 átomos de carbono, contienen preferentemente 2-6 átomos de carbono y son por ej. butileno-(2,4), butileno-(1,4), pentileno-(1,5), pentileno-(2,5), hexileno-(1,6) ó hexileno-(2,6) pero ante todo etileno-(1,2) y en primer lugar propileno-(1,3), propileno-(2,3) ó propileno-(1,2).
20. En los nuevos compuestos pueden ser los dos restos pirimidilaminoalquílicos iguales o distintos.
25. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan especialmente contra las bacterias, tales como el bacilo de la tuberculosis, ante todo sin embargo contra los protozoos, especialmente los plasmodios, por ej. en el ratón, y contra las piroplasmas, tales como las babesias, babesielas y thilerias.
- 30.



Además también son activos contra aquellos plasmodios que son resistentes a los medios antimalaria conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto farmacológicamente en los animales o como medicamentos, por ej, contra la malaria, babesiosis, thileriosis, anaplasmosis y otras infecciones. También se pueden emplear como piensos para los animales o bien como aditivo a los piensos. Los nuevos compuestos actúan además como inhibidores de los tumores y por ej. en la rata antiinflamatoriamente. Se pueden por lo tanto emplear farmacológicamente en el animal o como medicamento antiflogístico. Son además valiosos productos intermedios.

Especialmente valiosos con respecto a su eficacia contra los plasmodios y las babesias, así como materiales antiinflamatorios, son aquellos compuestos en los cuales por lo menos uno de los anillos pirimidínicos contienen en la posición 2 y/o 6 un radical amino libre o sustituido, por ej. como arriba indicado, y ante todo los compuestos de fórmula

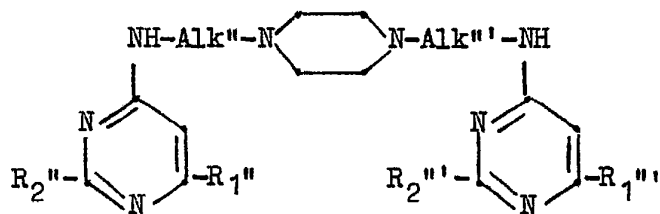


20. en la cual por lo menos uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> así como R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' significa un radical amino libre o un radical amino sustituido, ante todo uno de los arriba destacados, y especialmente un radical mono- ó di-alquilo



- inferior-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino o N-alquilo inferior- ó -hidroxi-alquilo inferior-piperacino, por ej. como más arriba indicado, y, especialmente, un radical dietilamino o, mejor aún, un radical dimetilamino, mientras que, en caso dado, los otros restos significan hidrógeno o, mejor aún, un resto alquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, ante todo uno de los arriba destacados, especialmente propilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, y especialmente metilo, los restos  $R_3$  y  $R_3'$  significan ante todo hidrógeno o en segundo lugar restos de alquilo inferior- ó alcoxi inferior-alquilo inferior, ante todo aquellos de la clase descrita para  $R_1$  o bien  $R_2$ , y los restos "Alk" y "Alk'" significan restos de alquilo-(1, > 1) inferior con 2-6 átomos de carbono, ante todo 2-4 átomos de carbono y, en primer lugar, restos de propileno-(1, > 1), especialmente restos de propileno-(1,3) y, en especial, restos de butileno-(1,4).

5.  
10.  
15.  
20. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



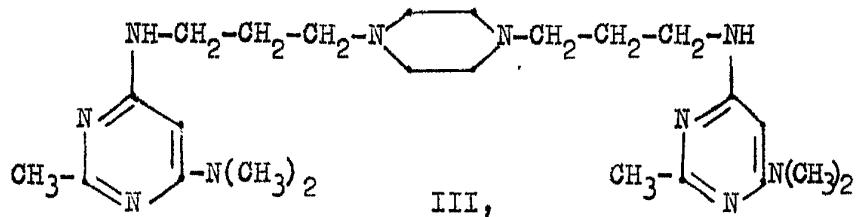
II

en la cual  $R_1''$  y  $R_1'''$  significan radicales amino libre o radicales pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino y N-alquilo inferior- ó hidroxi-alquilo inferior-



5. -piperacino, ante todo, sin embargo, radicales mono-  
 ó di-alquilo inferior-amino, por ej. los arriba men-  
 cionados, especialmente, sin embargo, radicales dietil  
 amino o mejor aún dimetilamino, R<sub>2</sub>" y R<sub>2</sub>"' significan  
 hidrógeno o alquilo inferior, tal como propilo, etilo  
 o ante todo metilo, y "Alk"" y "Alk"' " propileno-(1,2),  
 propileno-(2,3), etileno-(1,2) ó ante todo propileno-  
 -(1,3) y butileno-(1,4).

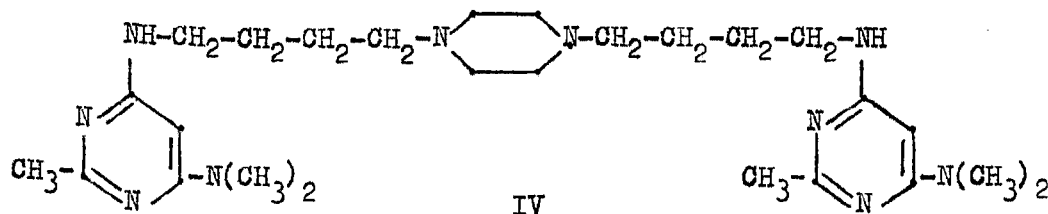
10. Especialmente valiosos como medio contra la ma-  
 laria y como anflorístico son la N,N'-di- $\gamma$ -(6-metil  
 amino-2-metil-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -piperacina,  
 la N,N'-di- $\gamma$ -(6-amino-2-metil-pirimidil-4-amino)-  
 -propil- $\gamma$ -piperacina y, en primer lugar, la N,N'-di- $\gamma$ -  
 -(6-dimetilamino-2-metil-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -pi-  
 15. peracina de fórmula III



20. que, por ej. en el ratón bajo administración subcutá-  
 nea en dosis de 20-40 mg/kg, muestra un destacado efec-  
 to antimalaria y que, en la rata en la caolin-pleuri-  
 tis en dosis de 30-50 mg/kg s.c. y en el granuloma de  
 cuerpo extraño en dosis de 10-30 mg/kg s.c., muestra  
 un claro efecto antiinflamatorio, así como por su efecto



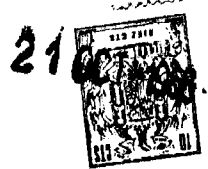
antimalaria la N,N'-di- $\gamma$ -(6-dimetilamino-2-metil-  
-pirimidil-4-amino)-butil- $\gamma$ -piperacina de fórmula



Asimismo especialmente valiosos, pero menos  
que los tipos de compuestos I y II arriba mencionados,  
5. son aquellos de estas fórmulas en las cuales aquellos  
restos, que en estas fórmulas significan un radical ami-  
no, representan hidrógeno o un resto alquilo inferior-  
ó alcoxi inferior-alquilo inferior, por ej. como allí  
descrito.

10. Los nuevos compuestos se obtienen en forma usual.  
Convenientemente se procede haciendo reaccionar un N,N'-  
-di-(X-alquilo)-diazacicloalcano, en el cual las cadenas  
alquilénicas separan sus sustituyentes cada vez por lo  
menos por 2 átomos de carbono, con 2 moléculas de una  
15. 4-Y-pirimidina, significando X e Y restos dissociables,  
que dejan atrás un radical imino contenido en uno de  
ellos.

Por lo tanto uno de los restos X e Y puede ser  
por ej. un radical amino primario o secundario, mientras  
20. el otro puede ser un resto intercambiable por un radical  
amino. Un resto X intercambiable por un radical amino es  
ante todo un radical hidroxilo esterificado capaz de  
reacción, tal como un radical hidroxilo esterificado



- con un ácido inorgánico fuerte o con un ácido sulfónico orgánico fuerte, especialmente un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un radical sulfoniloxi, tal como un radical bencenosulfoniloxi que mediante reacción
5. con la 4-amino-pirimidina se intercambia por el correspondiente resto pirimidil-(4)-amínico. Un resto Y intercambiable por un radical amino es, ante todo, un radical oxi esterificado, capaz de reacción, ante todo un átomo de halógeno, especialmente bromo, yodo o ante todo cloro
10. o un radical mercapto libre o especialmente eterado, por ej. alquilizado inferior o aralquilizado, por ej. el radical mercapto bencilizado, o un radical amónico cuaternario, tal como un radical tri-alquilo inferior-amónico, y mediante reacción con un radical amino X del diazaci-cloalcano sustituido se intercambia por éste. Se da preferencia a aquella forma de ejecución de este procedimiento en la cual Y es el resto intercambiable por un radical amino, ante todo un átomo de halógeno, tal como bromo o especialmente cloro. Si la pirimidina contiene aquí además, en otro lugar, por ejemplo en la posición 2, un resto intercambiable, entonces se deberá prestar atención a que éste no sea más capaz de reacción que el resto en la posición 4. Con restos iguales intercambiables en la posición 4 y 2 es sin embargo por lo general el resto en
15. la posición 4 más capaz de reacción.
- 20.
- 25.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en hacer reaccionar un diazaci-cloalcano N,N'-insustituido, cuyas cadenas alquilénicas separan los átomos de nitrógeno por lo menos por dos átomos de carbono, con 2 moléculas de una 4-(Z-alquilami

30.



no)-pirimidina, en la cual Z significa un resto intercambiable por un radical amino, tal y como se ha descrito para X, y la cadena alquilénica separa Z del átomo de nitrógeno del amino por lo menos por 2 átomos de carbono.

5.

Además también se pueden obtener los nuevos compuestos sustituyendo por hidrógeno en un derivado de un N,N'-di- $\int$ pirimidil-(4)-aminoalquil $\int$ -diazacicloalcano, en el cual las cadenas alquilénicas separan los átomos de nitrógeno cada vez por lo menos por 2 átomos de carbono, y que se diferencia de este diazacicloalcano porque en él por lo menos una de las cadenas alquilénicas muestra un resto selectivamente sustituible por hidrógeno, los restos sustituibles por hidrógeno. Tales

10.

15.

20.

restos son ante los radicales oxo que se encuentran en un átomo de carbono enlazado con nitrógeno, que se pueden sustituir por hidrógeno mediante los medios de reducción amídicos usuales, ante todo hidruro de litio aluminio y medios de reducción amídicos similares, sin reducción esencial en los anillos pirimidínicos. Preferentemente se parte de un N,N'-di- $\int$  $\omega$ -(pirimidil-(4)-amino)- $\omega'$ - ó  $\alpha$ -oxo-alquil $\int$ -diazacicloalcano correspondiente.

25.

30.

Además también se pueden obtener los nuevos compuestos haciendo reaccionar un N'-pirimidil-(4)-aminoalquil-diazacicloalcano N-insustituído, en el cual las cadenas alquilénicas separan cada vez los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, con un éster capaz de reacción de una 4-oxialquil-aminopirimidina, en la cual la cadena alquilénica separa el átomo de oxígeno



del átomo de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono. Esteres capaces de reacción son aquí ante todo los arriba mencionados para X.

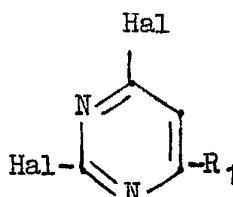
5. Finalmente también se pueden obtener los nuevos compuestos si las 4-di-(X-alquil)-amino-alquilamino-pirimidinas, en las cuales X significa un radical oxi esterificado, capaz de reacción, y los restos alquilénicos separan sus sustituyentes por lo menos por 2 átomos de carbono, se hacen reaccionar con una 4-(NH<sub>2</sub>-alquilamino)-pirimidina en la cual el resto alquilénico separa los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, bajo disociación de 2 Mol de HX. X tiene aquí ante todo el significado arriba indicado.

10. En los compuestos obtenidos se pueden modificar los sustituyentes en forma usual dentro del margen de la presente definición de los productos finales. En especial se pueden sustituir los radicales oxi en la posición 2 y/o 6 del anillo pirimidínico en la forma usual, por ej. mediante tratamiento con medios halogenizantes, tales como haluros del fósforo, tal como oxihaluro fosfórico, ante todo el oxiclорuro fosfórico y/o pentacloruro fosfórico, por átomos de halógeno, ante todo de cloro o mediante sulfuración por ej. con pentacloruro fosfórico, intercambiar por el radical mercapto. Además se pueden intercambiar los átomos de halógeno en la forma usual, por ej. mediante reacción con amoniaco o aminas, por radicales amino, o mediante reacción con aniones de hidroxilo, alcoholato, mercaptato o sulfuro por ej, álcalis, alcanolatos inferiores de álcali, mercaptatos alquilo inferior de álcali o sulfuros de álcali por radicales hi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

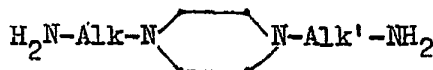


- droxilo o mercapto libres o eterados. Los radicales mercapto se pueden sustituir en la forma usual, por ej. mediante reacción con ésteres capaces de reacción de alcoholes, ante todo alcanoles inferiores o alcoholes bencílicos. Esteres capaces de reacción son aquí, ante todo, los indicados más arriba para X. Los radicales mercapto libres o eterados se pueden intercambiar por radicales amino en la forma usual, en caso dado en presencia de agentes de condensación, mediante reacción con amoniaco o aminas primarias o secundarias. Los átomos de halógeno y los restos  $\alpha$ -arilalquílicos en los radicales amino se pueden sustituir por hidrógeno en la forma usual, mediante tratamiento con agentes de reducción, tales como hidrógeno catalíticamente activado.

15. Para la obtención de los compuestos 2-amino-pirimidil-(4), especialmente de los compuestos de fórmula I, en la cual los restos  $R_2$  y  $R_2'$  significan radicales amino se parte convenientemente de las 2,4-dihalógeno-pirimidinas, especialmente de los compuestos de fórmula



20. y de los N,N'-di-aminoalquil-diazacicloalcanos, especialmente de aquellos de fórmula





1968

- en las cuales Hal significa átomos de halógeno y R y "Alk" tienen los significados arriba indicados y, después de efectuada la reacción del átomo de halógeno en la posición 4, se intercambia el átomo de halógeno en la posición 2 por un radical amino  $R_2$  o bien  $R_2'$ . Para la obtención de los compuestos 6-amino-pirimidil-(4), especialmente de los compuestos de fórmula I, en la cual  $R_1$  y  $R_1'$  son radicales amino, se parte convenientemente directamente de los compuestos 6-amino-4-halógeno-pirimidínicos.
- 5.
- 10.

Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación y/o catalizadores, a temperatura baja, normal o más elevada, en caso dado en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

15.

- Según el modo de trabajo se obtienen los compuestos en forma libre o en forma de sus sales. De las bases se pueden formar sales de aplicación terapéutica con ácidos, por ej. las de los ácidos de aplicación terapéutica, tales como los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, oximaleico, dioximaleico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-oxibenzoico, salicílico, emboico o p-aminosalicílico; el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilensulfónico; toluenosulfónico, naftalinsulfó-
- 20.
- 25.
- 30.



nico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina. Las sales obtenidas se pueden transformar en los compuestos libres.

5. Las sales se pueden emplear también para la limpieza de los compuestos libres.

Debido a la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en la forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal, así como a los nuevos materiales de partida. Convenientemente se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se forman los materiales finales especialmente destacados al principio.

15. Los compuestos diazacicloalcanicos obtenidos se pueden transformar en sus N-óxidos en la forma usual, por ej. mediante peróxido de hidrógeno, perácidos orgánicos, tales como el ácido perbenzoico o peracético.

20. Los compuestos racémicos obtenidos se pueden disociar en la forma usual a los antípodos ópticos.

25. Los materiales de partida son conocidos o se obtienen según métodos análogos. Los nuevos materiales de partida forman asimismo un objeto de la presente invención.

30.



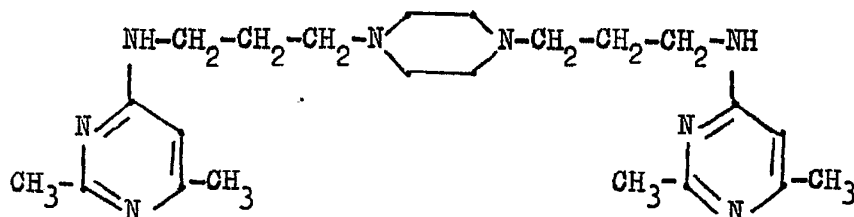
- ción. Los materiales de partida que se diferencian de los materiales finales por la presencia de un resto sustituible por hidrógeno en por lo menos uno de los restos alquilénicos, especialmente los compuestos oxo, poseen asimismo los efectos indicados para los materiales finales y forman un objeto de la invención. Se obtienen, por ejemplo, en forma en si conocida, bajo empleo de los correspondientes materiales de partida que contienen un radical oxo, según el procedimiento de arriba para ello adecuado.
- 5.
- 10.
- Los productos finales obtenidos y sus sales se pueden emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con un excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que sea adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ej. agua, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles polialquilénicos, colesteroína u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.
- 15.
- 20.
- 25.
- En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
- 30.
- La invención se describe con más detalle en los



ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

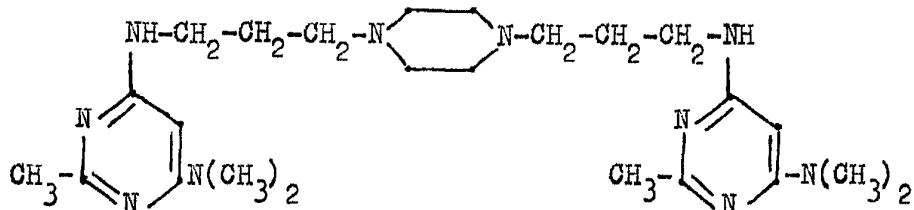
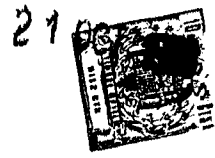
5. 14,2 gramos de 2,6-dimetil-4-cloropirimidina y 10 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminopropil-piperacina se calientan durante 2 horas a 180°. El producto obtenido se disuelve en ácido acético diluido, la solución se trata con carbón activo y después se pone alcalina. La N,N'-di- $\gamma$ -(2,6-dimetil-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -piperacina precipitada de fórmula
- 10.



se filtra en vacío y se recristaliza en metanol/agua, p.f. 146-148°.

Ejemplo 2

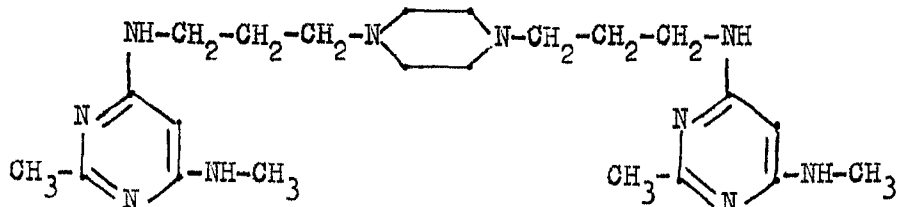
15. Una mezcla de 17,1 g de 2-metil-6-dimetilamino-4-cloropirimidina, 10 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminopropil-piperacina y 50 cc de sulfolán se calienta durante 4 horas a 190°. Después de enfriar se vierte sobre agua y la solución se pone ligeramente alcalina. La precipitación se filtra en vacío y se recristaliza en metanol/agua. La N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-dimetilamino-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -piperacina de fórmula
- 20.



funde a 191-194°.

Ejemplo 3

15,7 g de 2-metil-6-metilamino-4-cloropirimidina y 10 g de N,N'-di-γ-aminopropil-piperacina se mezclan  
 5. junto con 75 g de fenol y 250 mg de cloruro amónico y se calienta agitando durante 4 horas a 180-190°. La masa enfriada se introduce y agita en 1 litro de sosa cáustica 2N. La precipitación se filtra en vacío y se recristaliza en dimetilformamida. Se obtiene la N,N'-di-γ-  
 10. -(2-metil-6-metilamino-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina de fórmula



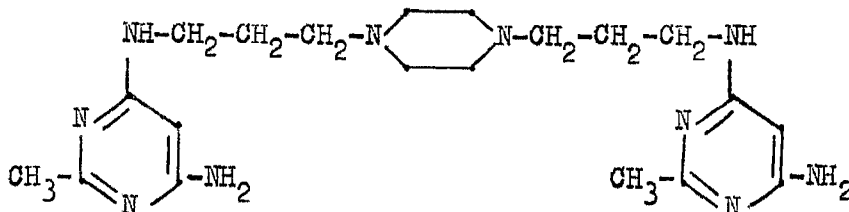
con un punto de fusión de 204-206°.

Ejemplo 4

Se calienta una mezcla de 14,3 g de 2-metil-6-  
 15. amino-4-cloropirimidina, 10 g de N,N'-di-γ-aminopropil-piperacina, 75 g de fenol y 250 mg de cloruro amónico



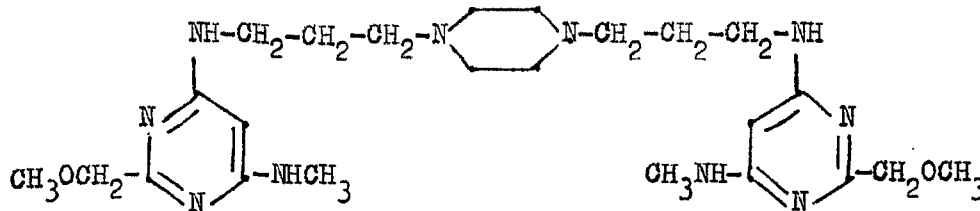
5. durante 4 horas a 180 - 190°, se deja enfriar y se vierte entonces en 1 litro de sosa cáustica 2N. La precipitación se filtra en vacío; se obtiene después de recristalizar en metanol la N,N'-di-γ-(2-metil-6-amino-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina de fórmula



del p.f. 200-202°.

Ejemplo 5

10. 18,8 g de 2-metoximetil-6-metilamino-4-cloro-pirimidina, 10 g de N,N'-di-γ-aminopropil-piperacina y 23,5 g de fenol se calientan durante 4 horas a 190°; después se enfría la mezcla a 100° y se introduce y agita en 500 ml de sosa cáustica 2N. La N,N'-di-γ-(2-metoxi-metil-6-metilamino-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina precipitada de fórmula

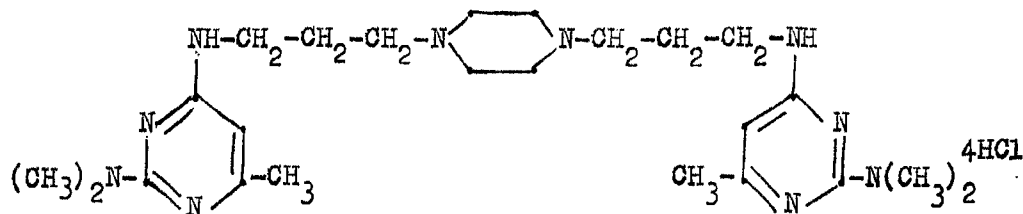


15. funde a 178-182°.



Ejemplo 6

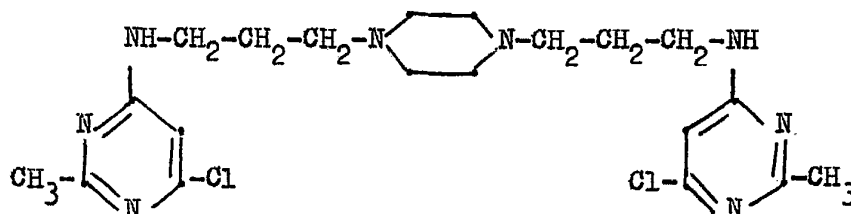
Una mezcla de 16,3 g de 2-dimetilamino-6-metil-4-cloropirimidina, 10 g de N,N'-di-γ-aminopropil-piperacina, 30 g de fenol y 250 mg de cloruro amónico se calienta durante 4 horas a 180°. El aislamiento de la base se efectúa como descrito en el ejemplo 4. La base se disuelve en etanol. Mediante adición de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el tetrahidrocloruro de la N,N'-di-γ-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina de fórmula



que recristalizada de etanol funde a 300°.

Ejemplo 7

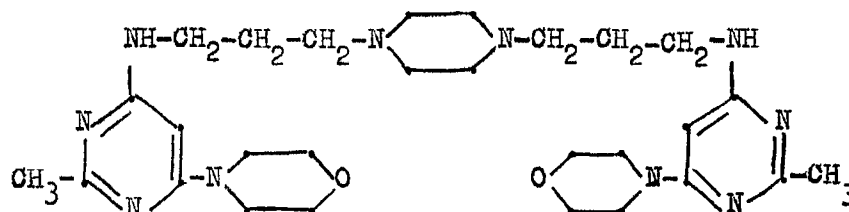
20 g de N,N'-di-γ-aminopropil-piperacina y 28 ml de trietilamina se disuelven en 60 ml de metanol. A 60° se gotea una solución de 2-metil-4,6-dicloropirimidina. La mezcla se calienta durante 8 horas bajo reflujo, el metanol se separa por destilación y el residuo se trata con sosa cáustica 2N. La N,N'-di-γ-(2-metil-6-cloro-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina de fórmula



se filtra en vacío y se recristaliza en metanol/agua;  
p.f. 157-160°.

Ejemplo 8

5. 5,6 g de la substancia descrita en el ejemplo 7 se calientan con 50 ml de morfolina durante 4 horas a 190°. El residuo se trata con sosa cáustica 2N y la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-morfolino-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -piperacina de fórmula



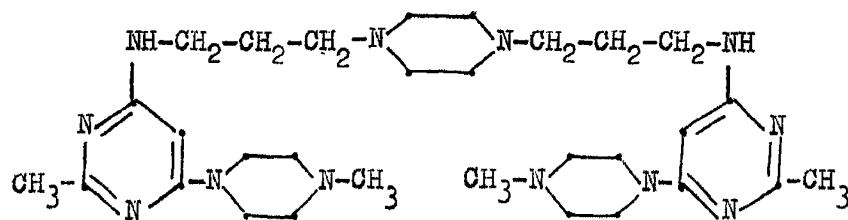
10. se filtra en vacío y se recristaliza en dimetilformamida; p.f. 178-180°.

Ejemplo 9

Mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 8 con N-metilpiperacina se obtiene la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-(N-metilpiperacino)-pirimidil-4-amino)-pro-



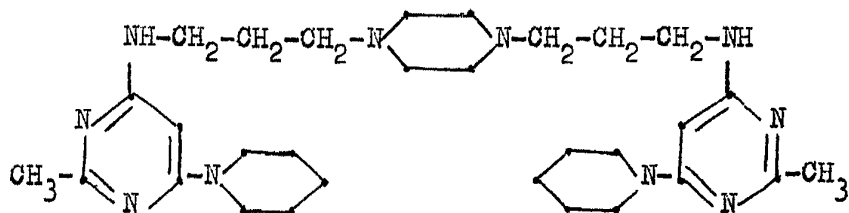
pil\_7-piperacina de fórmula



Se recristaliza en metanol/agua; p.f. 68-70°.

Ejemplo 10

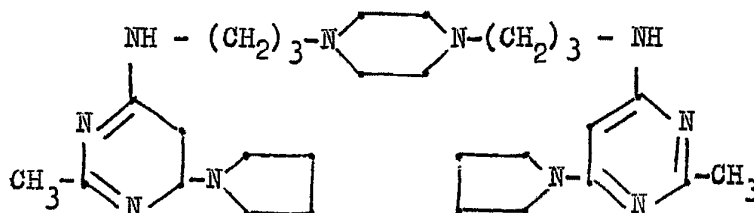
5. Mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 8 con piperidina se obtiene la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-piperidino-pirimidil-4-amino)-propil\_7-piperacina de fórmula



P.f. 154-156 después de recristalizar en dimetilformamida.

10. Ejemplo 11

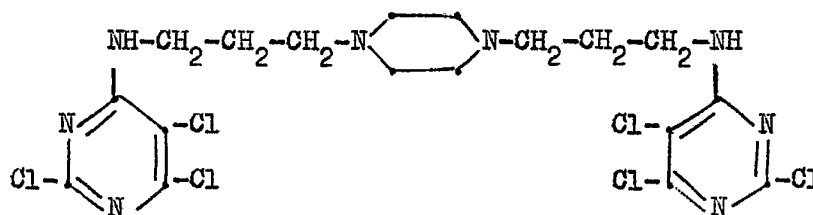
- Mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 8 con pirrolidina se obtiene la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-pirrolidino-pirimidil-4-amino)-propil\_7-piperacina de fórmula



que después de recristalización en dimetilformamida, funde a 145-147°.

Ejemplo 12

5. 43,6 g de 2,4,5,6-tetracloropirimidina se disuelven en 300 ml de etanol y a temperatura ambiente se gotea una solución de 20 g de N,N'-di-(3-aminopropil)-piperacina en 100 ml de etanol. Después de agitar durante 2 horas se filtra en vacío la N,N'-di-(3-(2,4,5,6-tricloro-pirimidil-4-amino)-propil)-piperacina precipitada de fórmula
- 10.



y se recristaliza en dimetilformamida; p.f. 280° bajo descomposición.

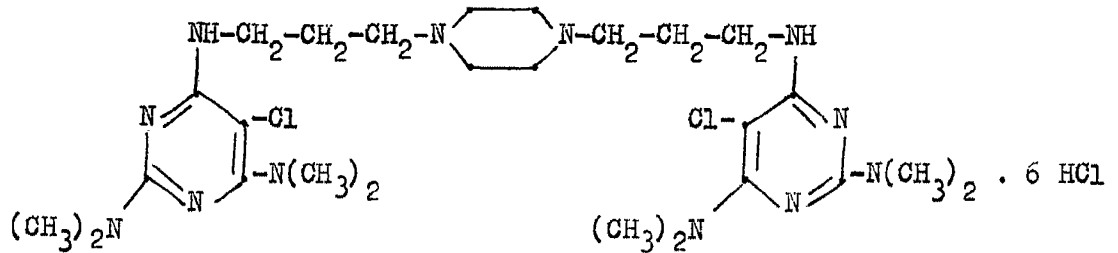
Ejemplo 13

15. 19,6 g del compuesto descrito en el ejemplo 12 se calientan a 120° en el autoclave, durante 8 horas,



con 200 ml de una solución de dimetilamina metanólica saturada y el residuo se trata con agua. El hexahidrocloruro de la N,N'-di- $\gamma$ -{2,6-di-(dimetilamino)-5-cloro-pirimidil-4-amino}-propil- $\gamma$ -piperacina precipitado, de fórmula

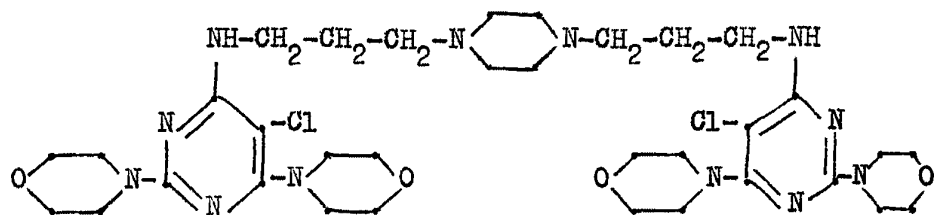
5.



se filtra en vacío y se recristaliza en dimetilformamida; p.f. 253-255°.

Ejemplo 14

10. Mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 13 con morfolina se obtiene la N,N'-di- $\gamma$ -(2,6-dimorfolino-5-cloro-pirimidil-4-amino)-propil- $\gamma$ -piperacina de fórmula



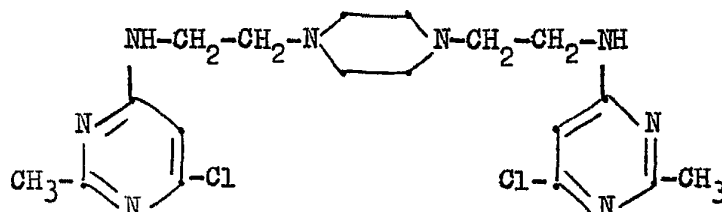
y se recristaliza en metanol; p.f. 207-210°.



Ejemplo 15

5. 17,29 g de N,N'-di-β-aminoetil-piperacina y 28 ml de trietilamina se disuelven en 60 ml de metanol. A esto se gotea a 60° una solución de 32,6 g de 2-metil-4,6-dicloropirimidina en 80 ml de metanol. Después de calentar durante 8 horas bajo reflujo se retira el metanol por destilación, el residuo se disuelve en 200 ml de etanol, se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado caliente se mezcla con agua caliente hasta enturbiar. Al enfriar cristaliza la N,N'-di-β-(2-metil-6-cloro-pirimidil-4-amino)-etil-γ-piperacina de fórmula

10.

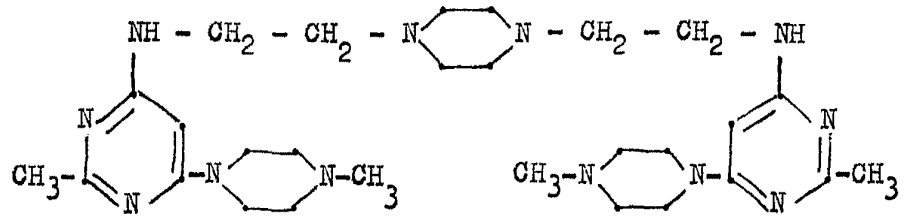


P.f. 166-169°.

Ejemplo 16

15. 7,9 g de la substancia descrita en el ejemplo 14 se calientan con 40 ml de N-metilpiperacina durante 4 horas en el autoclave a 180°. Después se separa por destilación la N-metilpiperacina en exceso, y el residuo se disuelve en agua. Mediante adición de sosa cáustica 2N se precipita la N,N'-di-β-{2-metil-6-N-metilpiperacino-pirimidil-4-amino}-etil-γ-piperacina de fórmula

20.

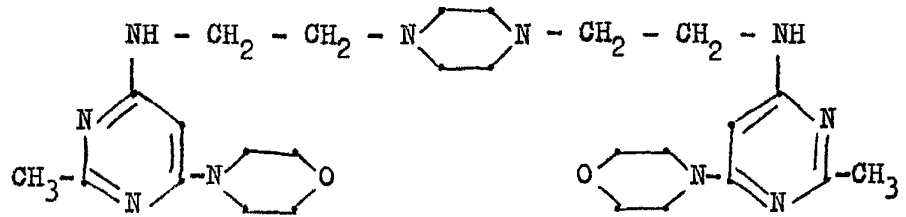


P.f. 168-170°.

Ejemplo 17

Mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 16 con morfolina se obtiene la N,N'-di-β-(2-metil-6-morfolino-pirimidil-4-amino)-etil-7-piperacina

5. de fórmula



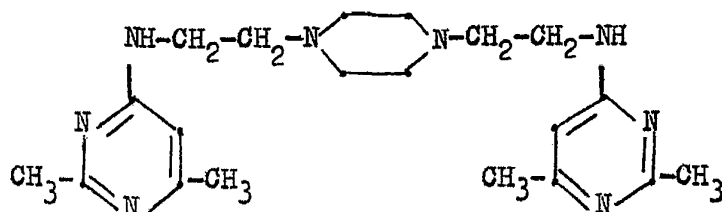
Se recristaliza en dimetilformamida; p.f. 227-229°.

Ejemplo 18

Una mezcla de 28,4 g de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina, 17,2 g de N,N'-di-β-aminoetil-piperacina, 75 g de fenol y 250 ml de cloruro amónico se calienta durante 4 horas a 170°, después se introduce y agita en 1 litro de sosa cáustica 2N. La N,N'-di-β-(2,6-dimetil-pirimidil-4-amino)-etil-7-piperacina de fórmula

10.

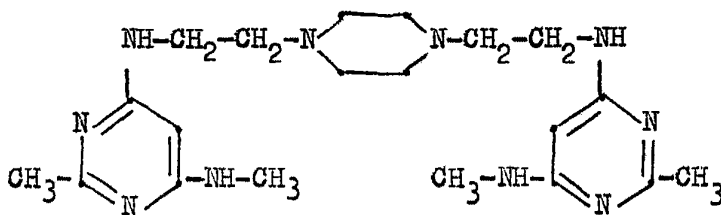
15.



se filtra en vacío y se recristaliza en metanol/agua.  
p.f. 151-153°.

Ejemplo 19

5. 31,4 g de 2-metil-6-metilamino-4-cloropirimidina y 17,2 g de N,N'-di-(β-aminoetil-piperacina se mezclan junto con 31,3 g de fenol y 200 ml de cloruro amónico y se calienta durante 4 horas a 185°. La mezcla enfriada se introduce y agita en 400 ml de sosa cáustica 2N. La N,N'-di-β-(2-metil-6-metilamino-pirimidil-4-amino)-etil-γ-piperacina de fórmula
- 10.



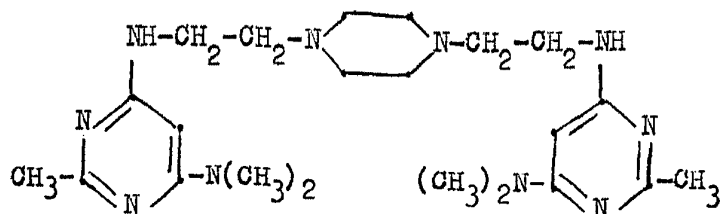
se precipita y se filtra en vacío; p.f. 225-228°.

Ejemplo 20

15. Se calienta una mezcla de 34,3 g de 2-metil-6-dimetilamino-4-cloro-pirimidina, 17,2 g de N,N'-di-β-amino-etil-piperacina y 47 g de fenol durante 4 horas a 190°. La elaboración se efectúa como descrito en el



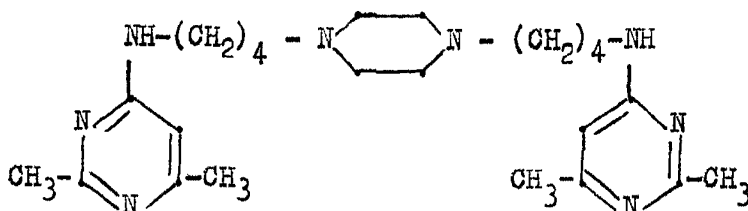
ejemplo 19. La N,N'-di-β-(2-metil-6-dimetilamino-pirimidil-4-amino)-etil-γ-piperacina de fórmula



se recristaliza en metanol/agua; p.f. 117-120°.

Ejemplo 21

5. Una mezcla de 14,2 g de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina, 11,4 g de N,N'-di-δ-aminobutil-piperacina, 37,5 g de fenol y 200 ml de cloruro amónico se calienta durante 4 horas a 170° y la N,N'-di-γ-(2,6-dimetil-pirimidil-4-amino)-butil-γ-piperacina de fórmula



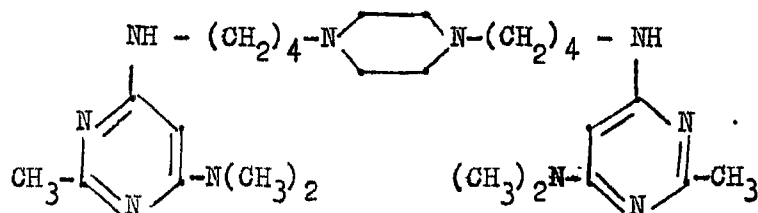
10. se aísla mediante tratamiento con sosa cáustica 2N. El dihidrocloruro funde a 268-271°.

Ejemplo 22

15. Mediante reacción de 6,8 g de 2-metil-6-dimetil-amino-4-cloropirimidina, 4,6 g de N,N'-di-δ-aminobutil-piperacina y 11,7 g de fenol en la forma descrita en



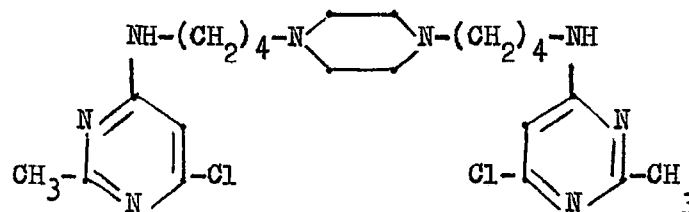
el ejemplo 21 se forma la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-dimetilamino-pirimidil-4-amino)-butil- $\gamma$ -piperacina de fórmula



que, recristalizada en metanol/agua funde a 110-112°.

5. Ejemplo 23

La N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-cloro-pirimidil-4-amino)-butil- $\gamma$ -piperacina de fórmula



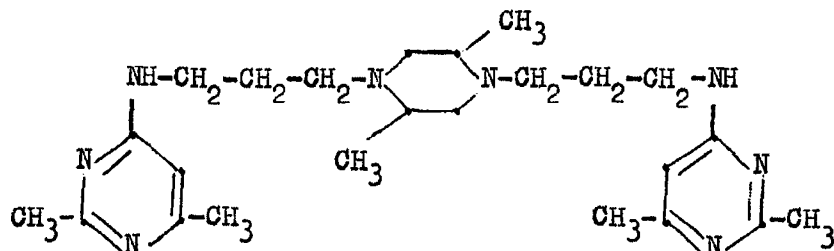
10. se obtiene mediante reacción de 32,6 g de 2-metil-4,6-dicloro-pirimidina y 22,8 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminobutil-piperacina en 150 ml de metanol en presencia de 28 ml de trietilamina mediante 8 horas de calentamiento bajo reflujo. El metanol se separa por destilación y el compuesto se recristaliza en metanol/agua; p.f. 145-148°.

Ejemplo 24

15. 14,2 g de 2,6-dimetil-4-cloropirimidina, 11,4 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminopropil-2,5-dimetil-piperacina, 35 g



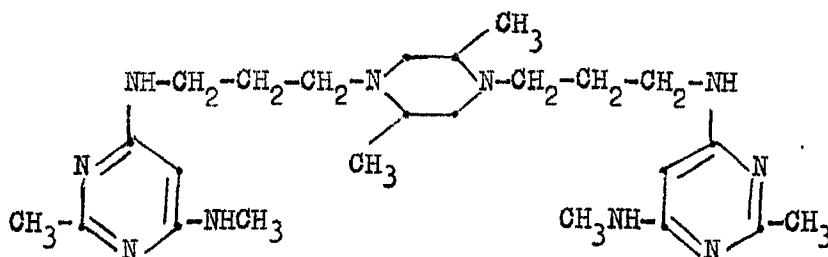
de fenol y 200 ml de cloruro amónico se calientan durante 4 horas a 190°. La N,N'-di- $\gamma$ -(2,6-dimetil-pirimidil-4-amino)-propil- $\zeta$ -2,5-dimetil-piperacina de fórmula



5. se aísla mediante tratamiento con 500 ml de sosa cáustica 2N; p.f. 183-185°.

Ejemplo 25

10. Mediante reacción de 15,7 g de 2-metil-6-metilamino-4-cloropirimidina, 11,4 g de N,N'-di- $\gamma$ -amino-propil-2,5-dimetilpiperacina, 35 g de fenol y 200 ml de cloruro amónico, en la forma descrita en el ejemplo 24, se forma la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-metilamino-pirimidil-4-amino)-propil- $\zeta$ -2,5-dimetilpiperacina de fórmula

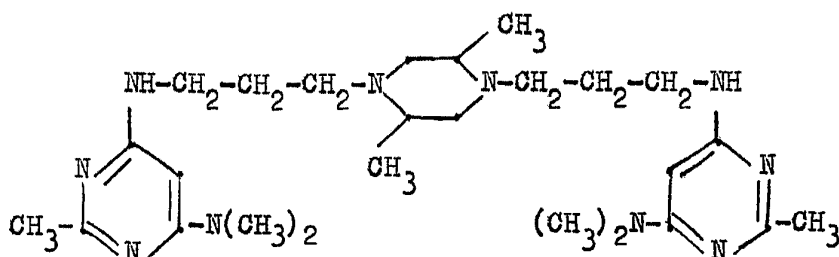




Se recristaliza en metanol/agua; p.f. 170-175°.

Ejemplo 26

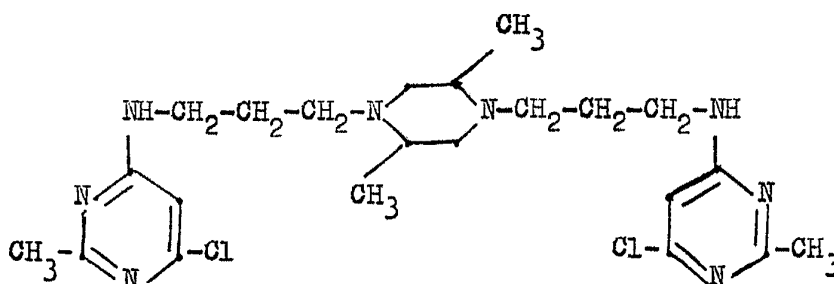
La N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-dimetil-amino-pirimidil-4-amino-propil)-2,5-dimetilpiperacina de fórmula



5. se obtiene mediante reacción análoga a como descrito en el ejemplo 24, de 17,2 g de 2-metil-4-dimetil-amino-6-cloro-pirimidina, 11,4 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminopropil-2,5-dimetilpiperacina y 23,4 g de fenol. Funde a 136-139°.

Ejemplo 27

10. La N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-cloro-pirimidil-4-amino)-propil-2,5-dimetilpiperacina de fórmula



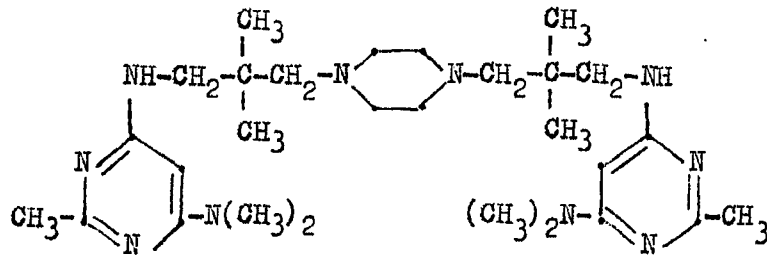
se forma al reaccionar 16,3 g de 2-metil-4,6-dicloropiri



midina y 11,4 g de N,N'-di- $\gamma$ -aminopropil-2,5-dimetilpi-  
peracina en 100 ml de metanol en presencia de 14 ml de  
triethylamina. El compuesto se recristaliza en metanol/  
agua; p.f. 170-172°.

5. Ejemplo 28

Una mezcla de 11,4 g de 2-metil-6-dimetilamino-  
4-cloropirimidina, 8,7 g de N,N'-di- $\gamma$ -amino- $\beta$ -dimetil-  
-propil-piperacina, 15,7 g de fenol y 100 ml de cloruro  
10. amónico se calienta durante 3 horas a 190°, después de  
enfriar se introduce y agita en 250 ml de sosa cáustica  
2N, con lo que se precipita la N,N'-di- $\gamma$ -(2-metil-6-  
-dimetilamino-pirimidil-4-amino)- $\beta$ -dimetil-propil- $\gamma$ -pi-  
peracina de fórmula



15. Después de recristalizar en metanol/agua funde a 175-  
177°.

Ejemplo 29

Tabletas conteniendo 100 mg de substancia acti-  
va se preparan por ejemplo como sigue:



<u>Composición</u>	<u>por tableta</u>
N,N'-di-2-(2-metil-6-dimetil-amino-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina	100 mg
Lactosa	50 mg
Fécula de trigo	50 mg
Acido silícico coloidal	13 mg
Fécula de maranta	24 mg
Talco	12 mg
Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
	250 mg

Preparación

- La N,N'-di-2-(2-metil-6-dimetil-amino-pirimidil-4-amino)-propil-7-piperacina se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. La restante fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla en polvo se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de aprox. 3 mm de ancho de mallas, se seca y el granulado secado se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezclan la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla así obtenida se prensa a tabletas de 250 mg de peso.

15.

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 deta-



lle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 22 de octubre de 1965, No. 14630/65 y 5 de agosto de 1966 No. 11330/66; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIMIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la pirimidina", caracterizado porque se preparan los N,N'-di- $\int$ pirimidil-(4)-aminoalquil $\int$ -diazacicloalcanos, en los cuales los restos alquilénicos separan los átomos de nitrógeno, enlazados a través de ellos, cada vez por 2 átomos de carbono como mínimo, haciendo reaccionar un N,N'-di-(X-alquil)-diazacicloalcano, en el cual las cadenas alquilénicas separan sus sustituyentes cada vez por 2 átomos de carbono como mínimo, con 2 moléculas de una 4-Y-pirimidina, en los cuales X e Y significan restos dissociables que dejan un radical imino contenido en uno de ellos; o un diazacicloalcano N,N'- sin sustituir, cuyas cadenas alquilénicas separan los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, se hace reaccionar con 2 moléculas de una 4-(Z-alquilamino)-pirimidina, donde Z representa un resto intercambiable por un radical amino y la cadena alquilénica separa Z del átomo de nitrógeno del amino por lo menos por 2 átomos de carbono; o en un derivado de un N,N'-di- $\int$ pirimidil-(4)-



- aminoalquil- $\gamma$ -diazacicloalcano, en el que las cadenas alquilénicas separan cada vez los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono y que se diferencia de este diazacicloalcano porque en él por lo menos una de las cadenas alquilénicas muestra un resto sustituable selectivamente por hidrógeno, los restos sustituyes por hidrógeno se sustituyen por hidrógeno; o un N'-pirimidil-(4)-aminoalquil-diazacicloalcano N-insustituido, en el cual las cadenas alquilénicas separan cada vez los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de una 4-oxialquilaminopirimidina en la cual la cadena alquilénica separa el átomo de oxígeno del átomo de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono; ó una 4- $\gamma$ -di-(X-alquil)-amino-alquilamino- $\gamma$ -pirimidina, en la cual X significa un radical oxi esterificado, capaz de reacción y los restos alquilénicos separan sus sustituyentes por lo menos por 2 átomos de carbono, se hace reaccionar con una 4-(NH<sub>2</sub>-alquilamino)-pirimidina, en la cual el resto alquilénico separa los átomos de nitrógeno por lo menos por 2 átomos de carbono, bajo disociación de 2 Mol de NX; si se desea en los compuestos obtenidos se transforman los sustituyentes, dentro del margen de la definición de los productos finales, en forma conocida, y/o, si se desea, las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres en sus sales y/o, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus N-óxidos.

- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque uno de los restos X e Y es un ra-



dical amino primario o secundario, mientras que el otro es un resto intercambiable por un radical amino.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque X es un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque X es un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi.

10. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Y es un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción o un radical mercapto libre o eterado, o un radical amónico cuaternario.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque Y es un átomo de halógeno.

15. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque Y es un átomo de cloro.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción.

20. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque Z es un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi.

25. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto sustituible por hidrógeno es un radical oxo que se encuentra en un átomo de carbono enlazado con nitrógeno.

11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se reduce con un medio de reducción amídico.

30. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11,



caracterizado porque se reduce con un hidruro de litio-  
-aluminio o un medio de reducción amídico análogo.

5. 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el éster capaz de reacción de una  
4-oxialquilamino-pirimidina es aquél de un hidrácido de  
halógeno o de un ácido sulfónico orgánico fuerte.

10. 14ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1-13, caracterizado porque los radicales oxi en  
el núcleo pirimidínico en la posición 2 y/o 6, existen-  
tes en los compuestos obtenidos, se sustituyen por ha-  
lógeno.

15. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1-14, caracterizado porque los átomos de halóge-  
no en la posición 2 y/o 6 del núcleo pirimidínico, exis-  
tentes en los compuestos obtenidos, se sustituyen por  
radicales amino.

20. 16ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1-14, caracterizado porque los átomos de halógeno  
en la posición 2 y/o 6, existentes en los compuestos ob-  
tenidos, se sustituyen por radicales oxi o mercapto li-  
bres o eterados.

25. 17ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1-14 y 16, caracterizado porque en los compuestos  
obtenidos los radicales mercapto libres en la posición  
2 y/o 6 del núcleo pirimidínico se sustituyen y/o los  
radicales mercapto sustituidos se sustituyen por radi-  
cales amino.

30. 18ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1-4, caracterizado porque, en los compuestos ob-  
tenidos, los átomos de halógeno y/o restos de  $\alpha$ -aral-



quilo en los radicales amino se substituyen por hidrógeno.

5. 19ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7 y 15, caracterizado porque como materiales de partida se emplean las 2,4-dihalógeno-pirimidinas o las 6-amino-4-halógeno-pirimidinas y los N,N'-diaminoalquildiazacicloalcanos y en los compuestos obtenidos los átomos de halógeno en la posición 2 del anillo pirimidínico se intercambian por radicales amino.

10. 20ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

15. 21ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la pirimidina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 21 OCT. 1966

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
por F. Hernández