

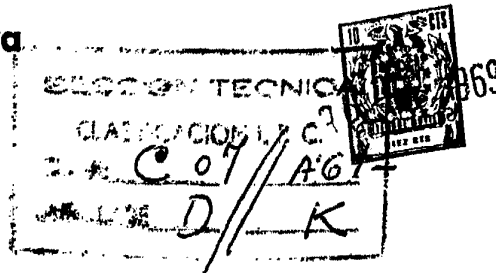
70965

P.- 42.295

Case 5/397 +  
5/425 = I

JUL 1969

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

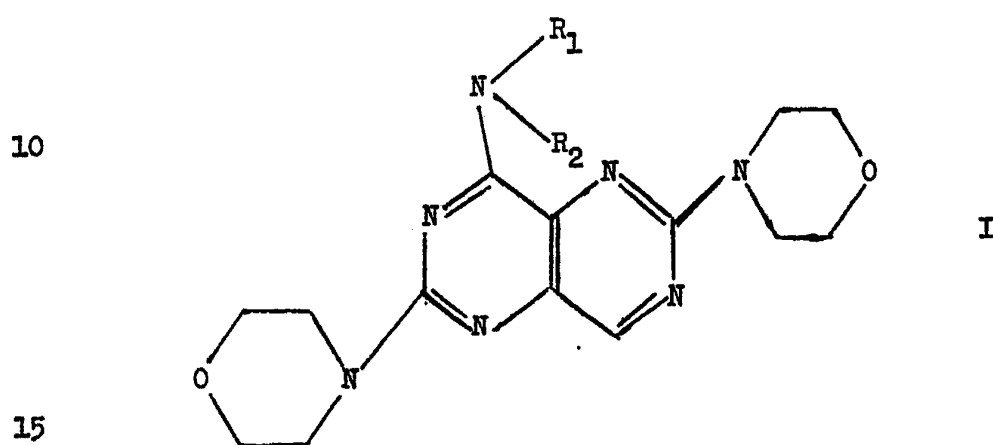
entidad / ~~de la~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2,6  
-DIMORFOLINO-8-ALCANOLAMINO-PIRIMIDO[5,4-D]-PIRI-  
MIDINAS" (Clase Internacional C07d)



En las patentes españolas números - - -  
227.266 y 297.265 se describen numerosas pirimido[5,4-  
d7]-pirimidinas básicamente sustituidas con actividad di-  
latadora de la coronaria. Se ha comprobado ahora que --  
5 las 2,6-dimorfolino-8-alcanol-amino-pirimido[5,4-d7]-pi-  
rimidinas hasta ahora no descritas de la fórmula I



en la que  $R_1$  significa un radical alcohilo con 2 a 3 - -  
átomos de carbono, un radical hidroxialcohilo o metoxial-  
cohilo con 2 a 3 átomos de carbono y

20  $R_2$  significa un radical hidroxialcohilo  
con 2 a 3 átomos de carbono, además de una acción sobre  
el corazón y la circulación, muestran una inhibición muy  
intensa de la agregación de los trombocitos.

25 El presente invento concierne por lo tan-  
to a los nuevos compuestos citados, y estos pueden ser -  
preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

30 Tratamiento de una 2,6-dimorfolino-4,8-  
bis-alcanolamino-pirimido[5,4-d7]pirimidina con agentes  
reductores y oxidación del compuesto hidrogenado que - -



1969

aparece como producto intermedio.

En calidad de agentes reductores se han mostrado especialmente ventajosos hidrógeno naciente o - activado catalíticamente, así como la reducción electrolí-  
5 tica; la reducción se lleva a cabo en presencia de un - disolvente, especialmente de un disolvente polar, preferiblemente en solución débilmente ácida a un pH de aproximadamente 2 a 5. El compuesto hidrogenado obtenido -- puede ser aislado, convenientemente con exclusión de ai-  
10 re; sin embargo, ventajosamente es oxidado directamente con un agente de oxidación usual. En calidad de agentes de oxidación se pueden utilizar, por ejemplo, una solu- ción metanólica de bromo o de yodo, peróxido de hidróge-  
15 no, bromato de potasio o permanganato de potasio. El va- lor del pH de la mezcla de reacción se ajusta en este ca- so de acuerdo con el agente de oxidación utilizado. Si se oxida, por ejemplo, con una solución de bromo o de yo-  
do, se ajusta el valor del pH convenientemente a aproxima-  
20 un margen ácido más fuerte, si se emplean por ejemplo -- permanganato de potasio o peróxido de hidrógeno en cali- dad de agente de oxidación.

Las 2,6-dimorfolino4,8-bis(alcanolamino) -pirimido[5,4-d]-pirimidinas utilizadas como sustancias  
25 de partida pueden ser preparados por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de la memoria de patente española - número 227.266.

Los siguientes ejemplos sirven para expli-  
car el invento con más detalle.

30



Ejemplo 1.- 2,6-dimorfolino-8-dipropano-  
lamino-pirimido/5,4-d/ pirimidina.

5                    En una solución de 5,6 g (0,01 moles) -  
de 4,8-bis(dipropanolamino)-2,6-dimorfolino-pirimido/5,  
4-d/ pirimidina (punto de fusión 191-193° C) en 100 ml -  
de ácido acético al 10 %, se incorporan 2,6 g (0,04 mo-  
les) de polvo de zinc y se calienta bajo agitación duran-  
te aproximadamente 15 minutos sobre baño maría hirvien-  
10                   te. A continuación, se filtra con succión del polvo de  
zinc no consumido, y por adición de amoníaco concentra-  
do, se ajusta la solución casi incolora obtenida a un va-  
lor de pH de aproximadamente 6. El compuesto parcialmen-  
te hidrogenado es transformado, por adición gota a gota  
15                   de aproximadamente 25 ml de una solución metanólica al -  
10 % de yodo en la 2,6-dimorfolino-8-dipropanolamino-pi-  
rimido/5,4-d/ pirimidina. El carácter completo de la --  
oxidación es controlado mediante solución de almidón, --  
y un pequeño exceso de yodo es eliminado por adición de  
20                   solución de bisulfito de sodio. Por adición de amoníaco  
concentrado hasta aproximadamente pH8, la mezcla de - -  
reacción es separada por precipitación en forma de preci-  
pitado amarillo. Después de corto reposo, se filtra con  
succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza una  
25                   vez a partir de acetato de etilo, para la ulterior puri-  
ficación. Rendimiento: 3,3 g (76 % de la teoría), pun-  
to de fusión 179-181°C.

30



Ejemplo 2.- 8-etanolpropanolamino-2,6  
-dimorfolino-pirimido/5,4-d/pirimidina.

5 Preparada a partir de 4,8-bis(etanolpropa  
nolamino)-2,6-dimorfolino-pirimido/5,4-d/pirimidina --  
(Punto de fusión 188-190° C) análogamente al ejemplo --  
1. Rendimiento : 73 % de la teoría; punto de fusión --  
174-176° C (a partir de ácido clorhídrico 0,1 N, precipi  
tado como amoníaco 2 N).  
10

Ejemplo 3.- 8-etiletanolamino-2,6-di-  
morfolino-pirimido/5,4-d/pirimidina.

15 Preparada a partir de 4,8-bis(etiletanola  
mino)-2,6-dimorfolino-pirimido/5,4-d/pirimidina (punto  
de fusión 190-191° C) análogamente al Ejemplo 1. Ren--  
dimiento: 93 % de la teoría; punto de fusión 171-172° C  
20 (a partir de metanol).

Ejemplo 4.- 2,6-dimorfolino-8-(2'-hi-  
droxietyl-2"-metoxietylamino)-pirimido/5,4-d/pirimidi-  
na.

25 Preparada a partir de 4,8-bis(2'-hidroxi-  
etyl-2"-metoxietylamino)-2,6-dimorfolino-pirimido/5,4-  
d/pirimidina (punto de fusión 138-140° C) análogamen-  
30



te al Ejemplo 1. Rendimiento: 66 % de la teoría; Punto de fusión 155-156° C (a partir de acetato de etilo).

5 Ejemplo 5.- 2,6-dimorfolino-8-dietano-  
lamino-pirimido/5,4-d/-pirimidina.

20 En una solución de 5,1 g (0,01 moles) de  
2,6-dimorfolino-4,8-bis(dietanolamino)-pirimido/5,4-d/  
pirimidina en aproximadamente 100 ml de ácido acético o  
ácido fórmico al 10 %, se incorporan 3,3 g (0,05 moles)  
de polvo de zinc y se calienta bajo agitación durante --  
aproximadamente 45 minutos sobre baño maría. A conti-  
nuación, se filtra con succión del polvo de zinc no con-  
sumido y, por adición de amoníaco concentrado, se ajusta  
15 la solución incolora casi, obtenida a un pH de aproxima-  
damente 7. Por adición gota a gota de 10 ml de una so-  
lución metanólica 1-molar de yodo, manteniendo el pH por  
adición de amoníaco, se transforma el compuesto hidroge-  
nado obtenido en la 2,6-dimorfolino-8-dietanolamino-piri-  
mido/5,4-d/20 pirimidina. El carácter completo de la oxi-  
dación es controlado mediante solución de almidón, y un  
pequeño exceso de yodo es eliminado por adición de solu-  
ción de bisulfito de sodio. Después de corto reposo, --  
25 se filtra con succión el producto de reacción precipita-  
do, se lava con agua, se seca y se recristaliza una vez  
a partir de metanol para la ulterior purificación. Ren-  
dimiento: 3,4 g (84 % de la teoría); Punto de fusión  
30 161-163°C.



Los nuevos compuestos pueden ser incorpo-  
rados en los preparados farmacéuticos usuales para em-  
pleo terapéutico, la dosis individual es en este caso -  
de 10 a 500 mg, preferiblemente de 30 a 300 mg.

5                    Esta solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en la República Federal Alemana, el 31 de julio  
de 1.968, bajo el número P 17 95 032.2 y el 1 de julio -  
de 1.969, bajo el número                    , se acoge a los -  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre --  
10 Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

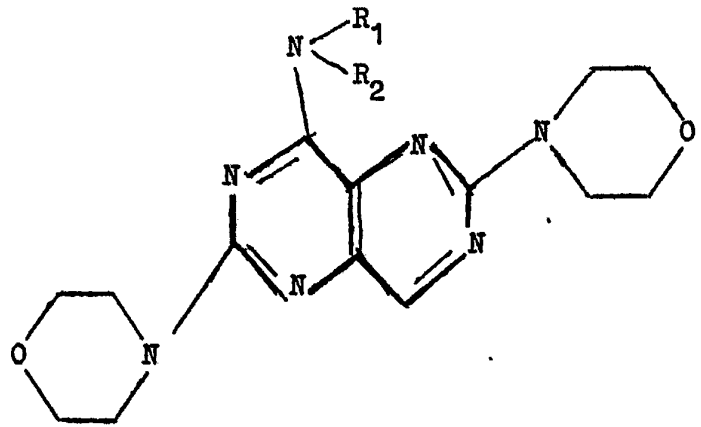
Los puntos de Invención, propia y nueva -  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son  
25 los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de --  
nuevas 2,6-dimorfolino-8-alcanolamino-pirimido[5,4-d]  
pirimidinas de la fórmula I

30

30 JUL 1952

5  
10



I

15

en la que  $R_1$  significa un radical alcohilo con 2 a 3 átomos de carbono, un radical hidroxialcohilo con 2 a 3 átomos de carbono; y  $R_2$  significa un radical hidroxialcohilo con 2 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se trata con agentes reductores una 2,6-dimorfolino-4,8-bis(alcanolamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina y se oxida el compuesto hidrogenado obtenido, preferiblemente sin previo aislamiento.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno nascente, con hidrógeno activado catalíticamente, o electrolíticamente, a un valor de pH de 2 a 5.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agente de oxidación se utiliza una solución de yodo.

30

4.- Un procedimiento para la preparación de nuevas 2,6-dimorfolino-8-alcanolamino-pirimido



[5,4-d]-pirimidinas.

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

Esta Memoria consta de nueva hojas escri-  
5 tas a máquina por una sola cara.

30 JUL 1969

Madrid,

P.A.

10

*Alfonso de Elizaburu*  
Por Poder.

15

20

25

30