

370067

P.- 42.296

Case 5/396 + 5/426 + 5/427=I

Memoria descriptiva

30 JUL 1969

DESCRIPCIÓN TÉCNICA
CLASIFICACIÓN P. C.
CLASE <u>C07</u> / <u>A61</u>
CLASE <u>D</u> / <u>K</u>



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2,6-BIS
(DIALCANOLAMINO)-PIRIMIDO (5,4-d) PIRIMIDINAS".

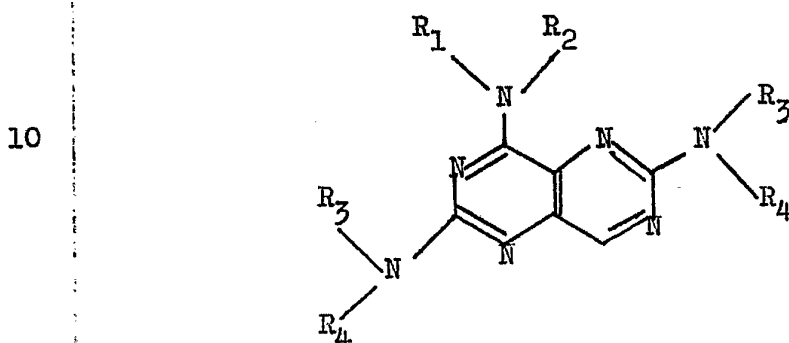
(Clase Internacional C07d)

24.7.69

30 JUL



En las patentes españolas n^{os}. 227.266 y 297.265 se describen numerosas pirimido (5,4-d) pirimidinas básicamente sustituidas con actividad ensanchadora de la coronaria. Se ha comprobado ahora que las 2,6-bis(dialcanolamino)-pirimido (5,4-d) pirimidinas hasta ahora no
5 descritas, de la fórmula I



15 en la que R₁ significa un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, el radical alilo o bencilo;

R₂ significa un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, el radical alilo; o R₁ y R₂ conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos significan
20 un radical piperidino que está sustituido en las posiciones 2-, 3- y/o 6- por uno o dos radicales alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono, el radical 1,2,5,6-tetrahidropiridino, el radical hexametenimino o heptametenimino, los grupos 3,6-etilen-hexametenimino, indolino o 1,2,3,
25 4-tetrahidroisoquinoleino;

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o distintos, significan radicales hidroxialcohilo con 2 a 3 átomos de carbono, además de una acción sobre el corazón y sobre la aglomeración de trombocitos.

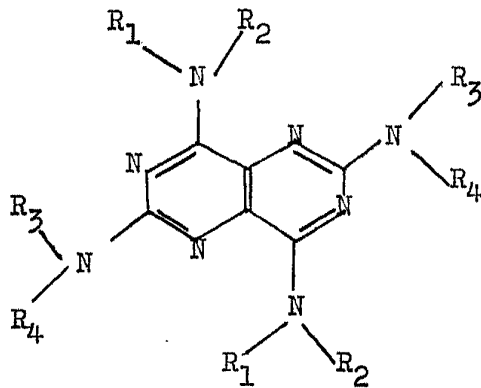
30 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden

ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Tratamiento de una 2,6-bis(dialcanolamino)-pirimidino (5,4-d) -pirimidina de la fórmula II

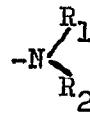
5

10



en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están definidos como inicialmente y los dos radicales R_1 son iguales,

15



con agentes reductores, y oxidación del compuesto hidrogenado obtenido como producto intermedio.

20

25

30

En calidad de agentes reductores se han mostrado especialmente ventajosos el hidrógeno naciente o activado catalíticamente así como la reducción electrolítica; la reducción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, especialmente de un disolvente polar, preferiblemente en solución débilmente ácida con un valor de pH de aproximadamente 2 a 5. El compuesto hidrogenado obtenido puede ser aislado, convenientemente bajo exclusión de aire; ventajosamente, sin embargo, es oxidado directamente con un agente de oxidación usual. En calidad de agente de oxidación se puede utilizar por ejemplo una solución metanólica de bromo o de yodo, peróxido de hidrógeno, bromato de potasio o permanganato de potasio. El valor de pH de la



mezcla de reacción se ajusta en este caso al agente de oxidación utilizado: por ejemplo, si se oxida con una solución de bromo o de yodo, se ajusta el valor de pH convenientemente a aproximadamente 6, pero también, especialmente cuando se utilizan por ejemplo permanganato de potasio o peróxido de hidrógeno, se puede trabajar en un margen ácido más fuerte.

Las sustancias de partida de la fórmula II pueden ser preparadas, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento de la memoria de patente española nº 227.266.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1: 2,6-bis(etanolpropanolamino)-8-dietilamino-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

En una solución de 5,1 g (0,01 moles) de 2,6-bis(etanolpropanolamino)-4,8-bis(dietilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (punto de fusión 118-121°C) en aproximadamente 100 ml de ácido acético al 10% se incorporan 2,6 g (0,04 moles) de polvo de zinc y se calienta bajo agitación durante aproximadamente 20 minutos sobre baño de agua hirviente. A continuación, se filtra con succión del polvo de zinc no consumido y, por adición de amoníaco concentrado, se ajusta la solución casi incolora obtenida a un valor de pH de aproximadamente 6. Por adición gota a gota de 25 ml de una solución metanólica al 10% de yodo se transforma entonces el compuesto hidrogenado en la 2,6-bis(etanolpropanolamino)-8-dietilamino-pirimido (5,4-d) pirimidina. La terminación de la oxidación es controlada mediante una solución de almidón, y un pequeño exceso de yodo es eliminado mediante solución de bisulfito de



sodio. Por adición de amoníaco concentrado hasta aproximadamente pH 8 precipita totalmente el producto de reacción. Después de corto reposo se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza a partir de acetato de etilo, para la ulterior purificación. Rendimiento: 3,1 g (71% de la teoría), p. de f. 98-108°C.

Ejemplo 2: 8-dietilamino-2,6-bis(dipropanolamino)-pirimido (5,4-d) -pirimidina.

Preparada a partir de 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(dipropanolamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 146-148°C), análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 86% de la teoría. P. de f. 122-124°C.

Ejemplo 3: 2,6-bis(etanolpropanolamino)-8-hexametilenimino-pirimido- (5,4-d) pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(etanolpropanolamino)-4,8-bis (hexametilenimino)pirimido (5,4-d)-pirimidina. (P. de f. 132-134°C) análogamente al Ejemplo 1, pero la reacción se lleva a cabo en ácido acético al 30%. Rendimiento: 74% de la teoría; p. de f. 100-103°C.

Ejemplo 4: 2,6-bis(dipropanolamino)-8-hexametilenimino-pirimido (5,4-d) pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(dipropanolamino)-4,8-bis(hexametilenimino)-pirimido (5,4-d)-pirimidina (p. de f. 165-167°C) análogamente al Ejemplo 3. Rendimiento: 90% de la teoría, p. de f. 162-163°C.

Ejemplo 5: 2,6-bis(etanolisopropanolamino)-8-dietilamino-pirimido (5,4-d) pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(etanolisopropanolamino)-4,8-bis(dietilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 142-144°C) análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento:



to: 69% de la teoría, p. de f. 141-143°C.

Ejemplo 6: 2,6-bis(dietanolamino)-8-dietilami-
no-pirimido (5,4-d) pirimidina.

En una solución de 4,8 g (0,01 moles) de 2,6-
5 bis(dietanolamino)-4,8-bis(dietilamino)-pirimido (5,4-d)
pirimidina (p. de f: 167:168°C) en aproximadamente 100 ml
de ácido acético o ácido fórmico al 10%, se incorporan
2,6 g (0,04 moles) de polvo de zinc y se calienta bajo
agitación durante aproximadamente 15 minutos sobre baño
10 de agua hirviente. A continuación se filtra con succión
del polvo de zinc no consumido y, por adición de amoníaco
concentrado, se ajusta a un valor de pH de aproximadamen-
te 6 la solución casi incolora obtenida. Por adición go-
ta a gota de 25 ml de una solución metanólica al 10% de
15 yodo se transforma a continuación el compuesto parcialmen-
te hidrogenado en la 2,6-bis (dietanolamino)-8-dietil-ami-
no-pirimido (5,4-d) pirimidina. Se controla la termina-
ción de la oxidación mediante una solución de almidón y se
elimina a continuación un pequeño exceso de yodo mediante
20 solución de bisulfito de sodio. Por adición de amoníaco
concentrado hasta aproximadamente pH 8, el producto de
reacción es separado por precipitación totalmente en for-
ma de precipitado amarillo. Después de corto reposo se
filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recr^{is}
25 taliza, para la ulterior purificación, una vez a partir
de agua. Rendimiento: 3,2 g (78% de la teoría), p. de f.
163-165°C.

Ejemplo 7: 2,6-bis(dietanolamino)-8-hexametile-
nimino-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

30

Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-



4,8-bis(hexametenimino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 208-209°C) análogamente al ejemplo 6. (Disolvente: ácido acético al 20%). Rendimiento: 73% de la teoría; p. de f. 157-159°C (a partir de acetato de etilo).

5 Ejemplo 8: 2,6-bis(dietanolamino)-8-dimetilamino-pirimido (5,4-d) pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(dimetilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (P. de f: 198-200°C) análogamente al Ejemplo 6. Rendimiento: 84% de la teoría; P. de f. 195-197°C.

Ejemplo 9: 2,6-bis(dietanolamino)-8-diisopropilamino-pirimido (5,4-d) pirimidina.

15 Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(diisopropilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (P. de f: 256-258°C) análogamente al Ejemplo 6. Disolvente: ácido acético al 30%. Rendimiento: 57% de la teoría, p. de f. 155-156°C.

Ejemplo 10: 2,6-bis(dietanolamino)-8-dialilamino-pirimido (5,4-d) pirimidina.

20 Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(dialilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 110-111°C) análogamente al Ejemplo 9. Rendimiento: 78% de la teoría. P. de f. 122-124°C.

Ejemplo 11: 2,6-bis(dietanolamino)-8-(N-bencilmetilamino)-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

25 Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(N-bencilmetilamino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 195-197°C) análogamente al Ejemplo 9. Rendimiento: 61% de la teoría; p. de f. 135-137°C.

30

30, III



Ejemplo 12: 2,6-bis(dietanolamino)-8-heptam-
tilenimino-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-
4,8-bis(heptametenimino)-pirimido (5,4-d) pirimidina
5 (p. de f. 205-207°C) análogamente al Ejemplo 6. (Disolven-
te: ácido acético al 40%). Rendimiento: 82% de la teoría.
P. de f: 145-147°C.

Ejemplo 13: 8-(3', 6'-etilen-hexametenimino)
-2,6-bis(dietanolamino)-pirimido (5,4-d) pirimi-
10 dina.

Preparada a partir de 4,8-bis(3', 6'-etilen-he-
xametenimino)-2,6-bis(dietanolamino)-pirimido (5,4-d)
pirimidina (p. de f. 232-233°C) análogamente al Ejemplo
12. Rendimiento: 63% de la teoría. P. de f: 150-152°C.

15 Ejemplo 14: 2,6-bis(dietanolamino)-8-indolino-
pirimido (5,4-d)-pirimidina.

Preparado a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-
4,8-bis(indolino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (P. de f.
220-222°C) análogamente al Ejemplo 6. (Disolvente: ácido
20 acético al 50%). Rendimiento: 93% de la teoría. P. de f:
175-177°C.

Ejemplo 15: 2,6-bis(dietanolamino)-8-(1',2',
3',4'-tetrahidroisoquinoleíno)-pirimido (5,4-d)
-pirimidina.

25 Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-
4,8-bis(1',2',3',4'-tetrahidroisoquinoleíno)-pirimido
(5,4-d) pirimidina. (P. de f. 209-211°C) análogamente al
Ejemplo 12. Rendimiento: 72% de la teoría. P. de f. 162-
165°C.

30



Ejemplo 16: 2,6-bis(etanolpropanolamino)-8-(3'-metilpiperidino)-pirimido (5,4-d) pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(etanolpropanolamino)-4,8-bis (3'-metilpiperidino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 129-131°C) análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 67% de la teoría; P. de f. 80-90°C.

Ejemplo 17: 2,6-bis(dietanolamino)-8-(1',2',5',6'-tetrahidropiridino)-pirimido (5,4-d) pirimidina.

En una solución de 5,0 g (0,01 moles) de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis (1', 2', 5',6'-tetrahidropiridino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 150-152°C) 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 45 minutos sobre baño de agua. A continuación, se filtra con succión del polvo de zinc no consumido y por adición de amoníaco concentrado, se ajusta la solución casi incolora obtenida a un valor de pH de aproximadamente 7. Por adición gota a gota de 10 ml de una solución metanólica 1 molar de yodo, manteniendo el pH por adición de amoníaco, se transforma el compuesto hidrogenado obtenido en la 2,6-bis(dietanolamino)-8-(1',2',5',6'-tetrahidropiridino)-pirimido (5,4-d) pirimidina. La terminación de la oxidación es controlada mediante una solución de almidón, y un pequeño exceso de yodo es eliminado por adición de solución de bisulfito de sodio. El producto separado en forma de precipitado amarillo es filtrado con succión después de

30,118



corto reposo, es lavado con agua, es secado y es recristalizado una vez a partir de metanol, para la ulterior purificación. Rendimiento: 3,5 g (83% de la teoría), p. de f. 146-148°C.

5 Ejemplo 18: 2,6-bis(dietanolamino)-8-(3'-metilpiperidino)-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(3'-metilpiperidino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (P. de f. 188-190°C) análogamente al Ejemplo 17.

10 Rendimiento: 78% de la teoría. P. de f: 159-161°C (a partir de metanol).

Ejemplo 19: 2,6-bis(dietanolamino)-8-(2',6'-dimetilpiperidino)-pirimido (5,4-d)-pirimidina.

15 Preparada a partir de 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-bis(2',6'-dimetilpiperidino)-pirimido (5,4-d) pirimidina (p. de f. 230-233°C) análogamente al Ejemplo 17. Rendimiento: 69% de la teoría. P. de f. 160-162°C. (a partir de cloruro de etileno).

20 Los nuevos compuestos pueden ser incorporados en los preparados farmacéuticos usuales para la aplicación terapéutica; en este caso la dosis individual es de 10 a 500 mg, preferiblemente de 30 a 300 mg.

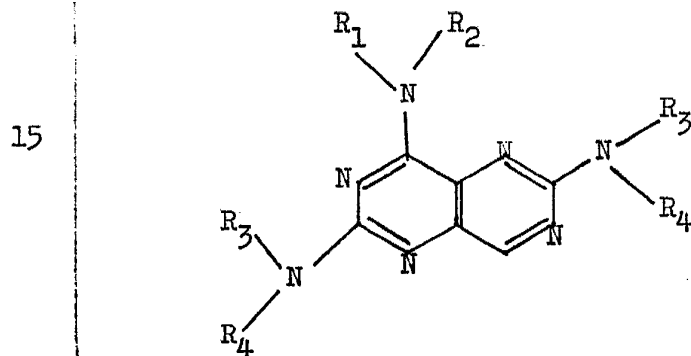
25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 31 de Julio de 1.968, Nº P 17 95 030.0, y 1 de Julio de 1.969, Nº se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



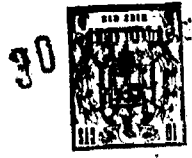
REIVINDICACIONES

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

10 1.- Procedimiento para la preparación de nue-
 vas 2,6-bis(dialcanolamino)-pirimido (5,4-d) pirimidinas
 de la fórmula I

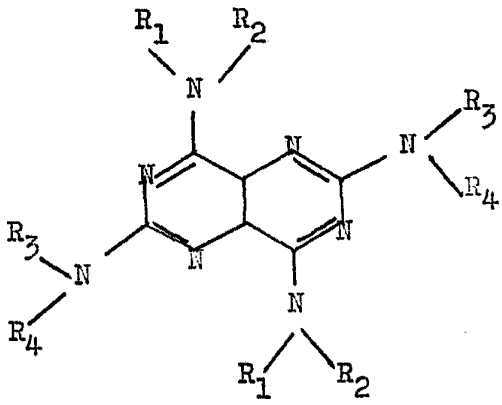


20 en la que R_1 significa un radical alcohilo con 1 a 3 áto-
 mos de carbono, el radical alilo o bencilo; R_2 significa
 un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, el radi-
 cal alilo o R_1 y R_2 conjuntamente con el átomo de nitró-
 geno situado entre ellos significan un radical piperidino
 25 que está sustituido en las posiciones 2-, 3- y/o 6- por uno
 o dos radicales alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono, el ra-
 dical 1,2,5,6-tetrahidropiridino, el radical hexametenimi-
 no o heptametenimino, los grupos 3,6-etilen-hexameteni-
 mino, indolino o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína; R_3 y R_4 , que
 30 pueden ser iguales o distintos, significan radicales hidroxialco



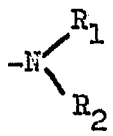
hilo con 2 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se trata un compuesto de la fórmula II

5
10



15

en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están definidos como inicialmente y los dos radicales



son iguales, con agentes reductores, y se oxida el compuesto intermedio hidrogenado obtenido, preferiblemente sin previo aislamiento.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2,6-Bis (dialcanolamino)-pirimido (5,4-d) pirimidinas.

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

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

25

Madrid,
P.A.
30 JUL 1969
Ministerio de Educación
Por Föder.