

21 A30



405212

P.- 51.408
Case 5/501-I

Int. Cl.². C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

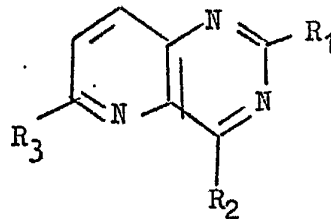
establecida en Biberach an der Riss, República Fede-
ral Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
PIRIDO/3,2-d/PIRIMIDINAS"
(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a nuevas pirido[3,2-d] pirimidinas de la fórmula general I

5



(I)

10

15

20

en la que uno de los radicales R_1 o R_2 significa el radical piperazino y el otro de los radicales R_1 ó R_2 significa un radical morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino, 1,1-dióxidotiomorfolino o piperidino eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior, un radical piperazino eventualmente sustituido en posición 4 por un radical carbamoilo o alcoholo inferior, un grupo dialcanolamino o alcoholéndiamino; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos; así como a un procedimiento para su preparación.

25

Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas,

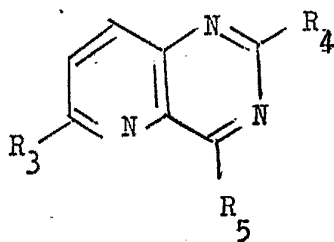
17.8.72



especialmente un efecto inhibitorio muy bueno sobre la aglomeración y adhesividad de trombocitos.

Las nuevas pirido[3,2-d]pirimidinas pueden ser preparadas de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Desacilación de un compuesto de la fórmula general II



(II)

en la que R_3 es como se ha definido inicialmente, uno de los radicales R_4 ó R_5 representa un radical piperazino sustituido por un radical acilo en posición 4 y el otro de los radicales R_4 o R_5 posee los significados inicialmente citados para R_1 o R_2 .

La separación de un radical acilo se efectúa preferiblemente por hidrólisis en presencia de una base tal como hidróxido de potasio o de un ácido tal como ácido clorhídrico, convenientemen



te en un disolvente, por ejemplo en agua o isopropanol, y a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ y/o R₂ representan radicales piperazino libres, éstos en caso deseado pueden ser sometidos posteriormente a carbamoylación por reacción con un cianato de metal alcalino en solución débilmente ácida.

10 Las sustancias de partida de la fórmula general II utilizadas se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Así, por ejemplo, en la reacción de 2,4-dicloro-pirido[3,2-d]pirimidina (véase J. Amer. Chem. Soc. 78, 973 (1956),
15 J. Chem. Soc. 1956, 1045 y J. Chem. Soc. 1956, 4433) con una correspondiente amina a temperaturas inferiores, por ejemplo a 0 - 40°C, se obtiene un correspondiente compuesto 2-cloro-4-amínico (véase también W. J. Irwin y D. G. Wibberley en Advances
20 in Heterocyclic Chemistry 10, 149 (1969)), el cual es hecho reaccionar a continuación, a temperaturas elevadas, con una amina correspondiente para formar un compuesto de la fórmula general II.

25 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado en



sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.
En calidad de ácidos se han mostrado como apropiados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Tal como se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibitorio muy intenso sobre la aglomeración y adhesividad de trombocitos. Diferentes compuestos, tales como por ejemplo 4-piperazino-2-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina, 4-piperazino-2-tiormorfolino-pirido/3,2-d7pirimidina y 2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina tienen también un efecto de disminución de la presión sanguínea.

El efecto inhibitorio sobre la aglomeración de trombocitos se puede comprobar por ejemplo con el método de Born y Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) o de K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965)) y el efecto sobre la adhesividad se puede comprobar con el llamado ensayo de retención tal como por ejemplo de acuerdo con Morris (E. Deutsch, E. Gerlach y K. Moser: 1. Internationales



Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrocyten und Thrombozyten, Viena 1969; Georg Thieme Verlag Stuttgart), y su efecto prolongador sobre el tiempo de hemorragia se puede comprobar de acuerdo con el método de Duke (J. Amer. Med. Assoc. 15, 1185 (1910)). Las investigaciones sobre la circulación se llevaron a cabo en gatos o en perros narcotizados (Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)).

10 A modo de ejemplo se determinó para los siguientes compuestos su efecto inhibitorio sobre la aglomeración de trombocitos de acuerdo con el método de Morris y su efecto prolongador sobre el tiempo de hemorragia de acuerdo con el método de Duke:

- 15 A = Maleato de 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido \int 3,2-d \int pirimidina;
- B = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirido \int 3,2-d \int pirimidina;
- 20 C = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-2-metil-tiomorfolino)-pirido \int 3,2-d \int pirimidina;
- D = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-morfolino-pirido \int 3,2-d \int pirimidina;
- 25 E = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-piperidino-pirido \int 3,2-d \int pirimidina;



F = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina;

G = Diclorhidrato de 2-tiomorfolino-4-piperazino-pirido/3,2-d7pirimidina;

5 H = Diclorhidrato de 2-(1-óxidotiomorfolino)-4-piperazino-pirido/3,2-d7pirimidina;

I = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-metil-pirido/3,2-d7pirimidina; y

10 J = Diclorhidrato de 2-tiomorfolino-4-piperazino-6-metil-pirido/3,2-d7pirimidina.

1) Para la determinación del efecto inhibitorio de las sustancias a investigar sobre la aglomeración de trombocitos se introduce con pipeta en pequeños tubitos de ensayo cada vez 1 ml de sangre humana y la sustancia a ensayar hasta una concentración final de 5×10^{-5} moles/litro. Los tubitos son incubados durante 10 minutos a 37°C. A la mitad de los tubitos se añaden luego cada vez 1 g de perlas de vidrio (Glass-Beads for gas-chromatography de la firma BDH, Poole, Gran Bretaña). A continuación, los tubitos cerrados son fijados a un disco que gira alrededor de un eje horizontal y son movidos durante un período de 1 minuto. De este modo se produce un buen contacto de las perlas de vidrio con la sangre. Después de esto la sangre permanece en reposo

15

20

25



en los mismos tubitos durante una hora más a la temperatura ambiente, efectuándose una satisfactoria sedimentación de los eritrocitos. Del plasma sobrenadante se toman entonces 0,01 ml, se diluye con solución de Celloskop 1:8.000 y las plaquetas son recontadas en el Celloskop. Se determina la disminución porcentual de la "adhesividad" bajo influencia de la sustancia (en comparación con tubitos sin perlas de vidrio) (valores medios de 4 a 6 ensayos).

2) Para la determinación del tiempo de hemorragia, las sustancias a investigar son administradas a ratones no narcotizados en una dosis cada vez de 10 mg/kg por vía peroral. Después de 1 hora se cortan aproximadamente 0,5 mm de la punta de la cola de cada animal y se seca la sangre saliente a intervalos de 30 segundos, de modo cuidadoso, empapando con un papel de filtro. El número de las gotitas de sangre así obtenidas proporciona una medida del tiempo de hemorragia en comparación con el de animales no tratados (por cada ensayo 5 animales).

3) Las toxicidades agudas de algunas sustancias fueron calculadas en ratones (tiempo de observación 14 días) en parte a título orientativo,

405212

2



872

o las DL₅₀ fueron calculadas a partir del porcentaje de los animales que murieron después de administración de diferentes dosis dentro del periodo de observación, (véase J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

Sustancia	Disminución de la pegajosidad en %	Prolongación del tiempo de hemorragia, en %	DL ₅₀ mg/kg p.o.
A	99	171	413
B	99	---	872
C	96	55	---
D	96	55	---
E	39	138	---
F	88	98	>250 (murieron 0 de 10 animales)
G	77	98	>250 (murieron 0 de 10 animales)
H	98	35	>250 (murieron 0 de 10 animales)
I	89	98	---
J	34	---	---

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

405212



Ejemplo 1

2-tiomorfolino-4-piperazino-pirido/3,2-d/pirimidina.

9 g de hidróxido de potasio finamente pulverizado son disueltos a la temperatura de ebullición en 120 ml de isopropanol. A esto se añaden 12,6 g de 2-tiomorfolino-4-(N-carboetoxipiperazino)-pirido/3,2-d/pirimidina y se pone en ebullición a reflujo durante 8 horas.

A continuación se concentra por evaporación, se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloroformo. El extracto en cloroformo es lavado, secado y concentrado por evaporación. El residuo es disuelto en benceno caliente, es separado por filtración de una porción insoluble de color pardo, y el filtrado es concentrado nuevamente por evaporación. Al recrystalizar el residuo en un poco de metanol se obtienen 6,1 g (60% de la teoría) de punto de fusión 156-158°C.

Punto de fusión del diclorhidrato precipitado en etanol: 283-285°C (en n-propanol).

Ejemplo 2

2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/pirimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-carboetoxipiperazino)-4-tiomorfolino-pi-

405212

21



rido/3,2-d/ pirimidina.

Punto de fusión: 142-144°C.

Rendimiento: 48% de la teoría:

Ejemplo 3

5 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/ pirimidi-
na.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-benzoilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/ pirimidina (punto de fusión: 168-170°C).

10 Punto de fusión: 140-142°C.

Rendimiento: 66% de la teoría.

Ejemplo 4.

2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/ pirimidina

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 por puesta en ebullición durante 18 horas en hidróxido de potasio acuoso al 40% de 2-(N-para-toluensulfonilpiperazino)-4-tiomorfolin-pirido/3,2-d/ pirimidina. (Punto de fusión: 195-196°C).

Punto de fusión: 144-145°C.

20 Rendimiento: 20% de la teoría.

Ejemplo 5

2-piperazino-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirido/3,2-d/ pirimidina.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxidotiomerfolino)-



pirido/3,2-d/pirimidina e hidróxido de potasio en isopropanol.

Punto de fusión: 200-202°C.

Ejemplo 6.

5 2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/
pirimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-benzoilpiperazino)-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/pirimidina e hidróxido de potasio en isopropanol.

Punto de fusión: 200-202°C.

Ejemplo 7

2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/
pirimidina,

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-carboetoxipiperazino)-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/pirimidina (punto de fusión: 206-207°C).

Punto de fusión: 197-200°C.

20 Rendimiento: 58% de la teoría.

Ejemplo 8

2-piperazino-4-(1-óxido-2-metil-tiormorfolino)-pirido/3,2-d/
pirimidina.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-acetilpiperazino)-4-(1-óxido-2-metil-tio



morfolino)-pirido/3,2-dpirimidina.

Punto de fusión: 165-167°C (en benceno/
ciclohexano).

Ejemplo 9

5 2-piperazino-4-morfolino-pirido/3,2-dpirimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-formilpiperazino)-4-morfolino-pirido/3,2-dpirimidina.

Punto de fusión: 167-168°C (en benceno).

10 Punto de fusión del hidrato de diclorhidrato: 281-283°C (en etanol).

Ejemplo 10

2-piperazino-4-piperidino-pirido/3,2-dpirimidina.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-benzoilpiperazino)-4-piperidino-pirido/3,2-dpirimidina.

Punto de fusión: 113-114,5°C (en ciclohexano).

Ejemplo 11

20 2-(N-aminocarbonilpiperazino)-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-dpirimidina.

25 Una solución de 8,0 g (20 milimoles) de diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-dpirimidina en 40 ml de agua se mezclan con 1,9 g (23 milimoles) de cianato de potasio.



Después de reposar durante 15 horas a la temperatura ambiente se calienta durante 30 minutos más a 40°C. Después de esto se alcaliniza con lejía de sosa y se filtra con succión el producto de reacción.

5 Se obtienen 5,8 g con un punto de fusión de 230-231°C. El clorhidrato se obtiene con ácido clorhídrico etanólico, que es recristalizado en etanol/agua (9/1). Rendimiento: 6 g (73% de la teoría); punto de fusión: 190-192°C. (con descomposición).

10 Ejemplo 12

2-tiomorfolino-4-piperazino-6-metil-pirido/3,2-d/
pirimidina.

15 6,0 g de 2-tiomorfolino-4-(N-carboetoxi-piperazino)-6-metil-pirido/3,2-d/ pirimidina son calentados a reflujo durante 20 horas con 6 g de hidróxido de potasio en 120 ml de isopropanol. A continuación se concentra por evaporación y se reparte el residuo entre cloroformo y agua. El residuo oleoso de concentración por evaporación se disuelve en etanol y se precipita el diclorhidrato con ácido clorhídrico isopropanólico y se le recristaliza en isopropanol-etanol (1/1).

20 Rendimiento: 27% de la teoría, punto de fusión del diclorhidrato: 295-297°C (con descomposición).

25

405212₂₁



Ejemplo 13.

2-piperazino-4-tiomorfolino-6-metil-pirido/3,2-d/pi-
rimidina.

5 Preparado análogamente al Ejemplo 12 a par-
tir de 2-(N-carboetoxipiperazino)-4-tiomorfolino-6-
metil-pirido/3,2-d/pirimidina e hidróxido de pota-
sio en isopropanol.

Rendimiento: 41% de la teoría, punto de
fusión del diclorhidrato hidratado: 300-304°C.

Ejemplo 14

10

2-piperazino-4-(1-óxidotiomerfolino)-6-metil-pirido
/3,2-d/pirimidina

15 Preparado a partir de 2-(N-benzoilpiperaza-
zino)-4-(1-óxidotiomerfolino)-6-metil-pirido/3,2-d/
pirimidina por calentamiento durante 18 horas con
hidróxido de potasio en isopropanol análogamente al
Ejemplo 12.

Rendimiento: 18% de la teoría, punto de
fusión: 190-192°C.

Ejemplo 15

20

2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomerfolino)-pirido
/3,2-d/pirimidina.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a
partir de 2-(N-metansulfonil-piperazino)-4-(1,1-
dióxidotiomerfolino)-pirido/3,2-d/pirimidina.



Punto de fusión: 208-210°C (en etanol)

Punto de fusión del diclorhidrato: 328-330°C (con descomposición, en etanol/agua = 8/2).

Ejemplo 16

5 2-(1-óxidotiormorfolino)-4-piperazino-pirido/3,2-d/-
pirimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(1-óxidotiormorfolino)-4-(N-acetilpiperazino)-pirido/3,2-d/pirimidina.

10 Punto de fusión: 212-214°C (en benceno).

Punto de fusión del diclorhidrato: 295-296°C (en etanol).

15 Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden ser incorporados de acuerdo con métodos de por sí conocidos, incluso en combinaciones con otras sustancias activas, en preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual para adultos es de 5 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 50 mg, y la dosis diaria es de 100 mg a 200 mg.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 10 de Abril de 1.971, bajo el N° P 21 17 657.8 y 23 de Febrero de 1.972, N° P 22 08 534.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Es

25

405212

21



estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

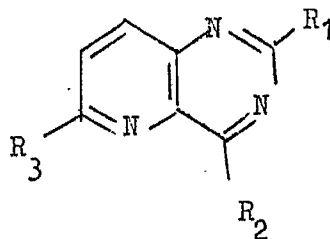
10

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 siguientes:

15

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirido[3,2-d]pirimidinas de la fórmula general I,

20



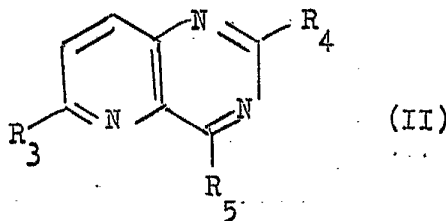
(I)

25

17.8.72



en la que uno de los radicales R_1 o R_2 significa el radical piperazino y el otro de los radicales R_1 o R_2 significa un radical morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino, 1,1-dióxidotiomorfolino o piperidino eventualmente sustituidos por un radical alcoholo inferior, un radical piperazino eventualmente sustituido en posición 4 por un radical carbamilo o alcoholo inferior, un grupo dialcanolamino o alcohilendiamino; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a desacilación un compuesto de la fórmula general II



en la que R_3 es como se ha definido inicialmente, uno de los radicales R_4 o R_5 representa un radical piperazino sustituido en posición 4 por un radical acilo y el otro de los radicales R_4 ó R_5 posee

405212



los significados inicialmente citados para R₁ o R₂; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en que R₁ y/o R₂ representen grupos piperazino libres, se someten éstos en caso deseado, a carbamoilación y/o se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la separación de un radical acilo se lleva a cabo por hidrólisis en presencia de una base o de un ácido y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

4.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirido/3,2-d/pirimidinas.

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

25

17.8.72



405212

21 AGO 1972



Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 21 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Pol. Feder.

17.8.72/RTA.-

MM