

23



405213

P.- 51.409

Case 5/501-II

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D

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)

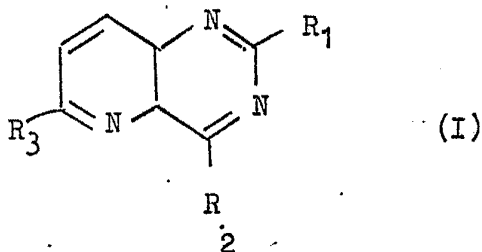
405213

29/11



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

5



10

en la que uno de los radicales  $R_1$  ó  $R_2$  significa un radical 1-óxidotiomorfolino ó 1,1-dióxido-tiomorfolino eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior, y el otro de los radicales  $R_1$  ó  $R_2$  tiene los significados antes citados o significa un radical morfolino, piperidino eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior, un radical piperazino eventualmente sustituido en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo o alcoholo inferior, un grupo dialcanolamino o alcoholendiamino, 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 procedimientos para su preparación.

25

18.8.72

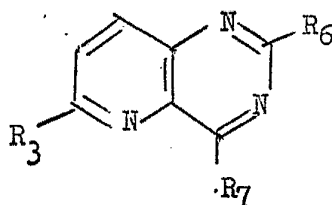


Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibitorio muy bueno sobre la aglomeración y adhesividad de trombocitos.

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

Oxidación de un compuesto de la fórmula general II

10



(II)

15

en la que  $R_3$  es como se ha definido inicialmente, uno de los radicales  $R_6$  o  $R_7$  representa un radical tiomorfolino eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior y el otro de los radicales  $R_6$  o  $R_7$  posee los significados inicialmente citados para  $R_1$  o  $R_2$ .

20

La oxidación se efectúa convenientemente con un compuesto peroxídico tal como peróxido de hi-

25

405213 23 A3



drógeno, ácido peracético o peryodato de sodio ventajosamente en un disolvente, por ejemplo en ácido acético glacial o metanol, y preferiblemente a temperaturas entre 0 y 50°C.

5 Si se obtiene un compuesto de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan radicales piperazino libres, éstos en caso deseado pueden ser acilados posteriormente. La acilación posterior se lleva a cabo preferiblemente con el correspondiente halogenuro de ácido, anhídrido de ácido o con el correspondiente ácido en el colector separador de agua o en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida; el radical carbamoilo es introducido en este caso ventajosamente por  
10 reacción con un cianato de metal alcalino en solución débilmente ácida.  
15

Las sustancias de partida de la fórmula general II utilizadas se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Así,  
20 por ejemplo, en la reacción de 2,4-dicloro-pirido [3,2-d]pirimidina (véase J. Amer. Chem. Soc. 78, 973 (1956), 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-amini-  
25



co (véase también W. J. Irwin y D. G. Wibberley en  
Advances in Heterocyclic Chemistry 10, 149 (1969)),  
el cual es hecho reaccionar a continuación, a tem-  
peraturas elevadas, con una amina correspondiente  
5 para formar un compuesto de la fórmula general II.

Los compuestos obtenidos de la fórmula  
general I pueden ser transformados en caso deseado  
en sus sales con ácidos fisiológicamente compati-  
bles. En calidad de ácidos se han mostrado como apro-  
piados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico,  
10 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,  
ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o áci-  
do maleico.

Tal como se ha citado inicialmente, los  
nuevos compuestos de la fórmula general I poseen  
15 valiosas propiedades farmacológicas, especialmente  
un efecto inhibitorio muy intenso sobre la aglome-  
ración y adhesividad de trombocitos. Diferentes com-  
puestos, tales como por ejemplo 4-piperazino-2-(1-  
20 óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/pirimidina, 4-pipe-  
razino-2-tiormorfolino-pirido/3,2-d/pirimidina y 2-  
piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d/pi-  
rimidina tiene también un efecto de disminución de  
la presión sanguínea.

25 El efecto inhibitorio sobre la aglomera-

405213

23



ción 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<sup>o</sup> 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)).

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:

- A = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxi-diomorfolino)-pirido/3,2-d/pirimidina;
- B = Diclorhidrato de 2-(N-metilpiperazino)-4-(1-óxi-

18.8.72

405213

23 AG



- do dotiomorfolino)-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- C = Clorhidrato de 2-(dipropanolamino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- D = Clorhidrato de 2-(etanol-hexanolamino)-4-(1-óxido-  
5 dotiomorfolino)-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- E = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-2-metil-tiomorfolino)-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- F = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1,1-dióxidotio-  
morfolino)-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- 10 G = Diclorhidrato de 2-(1-óxidotiomorfolino)-4-piperazino-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- H = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-metil-pirido/3,2-d/7pirimidina;
- 1) Para la determinación del efecto inhibitorio de  
15 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  $5 \times 10^{-5}$  moles/litro. Los tubitos son incubados  
20 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 alre-  
25 dedor de un eje horizontal y son movidos durante un

405213 23



periodo de un 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 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 la 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 las puntas 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 sus-



tancias fueron calculadas en ratones (tiempo de observación 14 días) en parte a título orientativo, o las DL<sub>50</sub> 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:

10

Sustancia	Disminución de la pegajosidad en %	Prolongación del tiempo de hemorragia, en %	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
A	99	--	872
B	87	88	--
C	88	40	--
D	71	35	--
E	96	55	--
F	88	98	>250 (murieron 0 de 10 animales)
G	98	35	>250 (murieron 0 de 10 animales)
H	89	98	--

20

25

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

18.8.72

405213

23



72

Ejemplo A

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

En una solución hirviendo de 30,6 g  
5 (0,356 moles) de piperazina anhidra en 150 ml de  
dioxano se extraen desde un cartucho 18,0 g (0,0715  
moles) de 2-cloro-4-tiomorfolino-pirido/5,2-d/piri-  
midina (punto de fusión: 162-164°C), lo cual dura  
aproximadamente 5 horas. A continuación se concen-  
10 tra por evaporación y se reparte el residuo entre  
agua y benceno. El residuo de concentración por eva-  
poración de la fase orgánica se disuelve en 300 ml  
de metanol, se filtra y se concentra nuevamente por  
evaporación. El residuo obtenido se recristaliza  
15 en 600 ml de ciclohexano. Con tratamiento de las  
aguas madres se obtienen 17,3 g (76,5% de la teo-  
ría) de punto de fusión 144-145°C.

Punto de fusión del diclorhidrato-hidra-  
tado: 220-225°C (con descomposición) (en etanol).  
20 Punto de fusión del dibromhidrato-hidratado: 114-  
115°C (con descomposición).

Punto de fusión del maleato: 190-191°C  
(en metanol).

El mismo compuesto se obtiene también a  
25 partir de los mismos componentes por puesta en ebu-

405213

23



llición durante 1 hora en 1,2-dimetoxietano.

Rendimiento: 72% de la teoría, punto de fusión: 143-144°C.

Ejemplo 1

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

10 A una solución de 5,3 g (16,7 milimoles) de 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/pirimidina (punto de fusión: 144-145°C) en 20 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota bajo agitación y enfriamiento con hielo 1,90 g de peróxido de hidrógeno al 30% en el espacio de 10 minutos. A continuación se deja reposar durante 14 horas más a la temperatura ambiente.

15 Se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo sobre 250 g de gel de sílice con metanol/amoniaco concentrado (10:1). Después de una fracción previa se obtienen 4,5 g (80% de la teoría) de punto de fusión: 195-198°C.

20 Punto de fusión del diclorhidrato: 301-303°C (en metanol).

Ejemplo 2

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

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a par-

405213

23



tir de 2-tiomorfolino-4-piperazino-pirido/3,2-d/pi-  
rimidina y perhidrol en ácido acético glacial.

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

Rendimiento. 73% de la teoría.

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

Ejemplo 3

2-(N-metilpiperazino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-piri-  
do/3,2-d/pirimidina.

10 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a par-  
tir de 2-(N-metilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido  
/3,2-d/pirimidina y perhidrol en ácido acético gla-  
cial.

Punto de fusión: 192-194°C (en benceno).

15 Punto de fusión del diclorhidrato: 260-  
261°C (con descomposición, en etanol).

Ejemplo 4

2-(dipropanolamino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirido  
/3,2-d/pirimidina.

20 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a par-  
tir de 2-(dipropanolamino)-4-tiomorfolino-pirido  
/3,2-d/pirimidina y perhidrol en ácido acético gla-  
cial.

Punto de fusión: 146-148°C (en benceno).

25 Punto de fusión del clorhidrato: 202-203°C

18.8.72



(en etanol/éter).

Ejemplo 5

2-(etanol-hexanolamino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(etanol-hexanolamino)-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d7pirimidina y perhidrol en ácido acético glacial.

Punto de fusión del clorhidrato. 192-193°C

10 (en etanol/éter).

Ejemplo 6

2-piperazino-4-(1-óxido-2-metil-tiomorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-piperazino-4-(2-metil-tiomorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina y perhidrol en ácido acético glacial.

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

20 Ejemplo 7

2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d7pirimidina y permanganato de potasio en ácido clorhídrico.

405213

23



72

drico 0,1 N.

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

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

5

Ejemplo 8

2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-6-metil-pirido/3,2-d7pirimidina

10

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-piperazino-4-tiormorfolino-6-metil-pirido/3,2-d7pirimidina y metaperyodato de sodio en metanol.

Punto de fusión: 192-194°C.

Punto de fusión del diclorhidrato: 222-224°C (con descomposición).

15

Ejemplo 9

2-(N-formilpiperazino)-4-(1-óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina.

20

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(N-formilpiperazino)-4-tiormorfolino-pirido/3,2-d7pirimidina y perhidrol en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 165-166°C (en isopropanol).

25

Ejemplo 10

2-(N-formilpiperazino)-4-(1-óxidotiormorfolino)-piri



do/3,2-d7pirimidina.

Preparado a partir de 2-piperazino-4-(1-  
óxidotiormorfolino)-pirido/3,2-d7pirimidina por ca-  
lentamiento con ácido fórmico.

5 Punto de fusión: 165-166°C (en isopropa-  
nol).

Ejemplo 11

2-(N-aminocarbonilpiperazino)-4-(1-óxidotiormolfi-  
no)-pirido/3,2-d7pirimidina.

10 Una solución de 8,0 g (20 milimoles) de  
diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiormolfi-  
no)-pirido/3,2-d7pirimidina en 40 ml de agua se mez-  
clan con 1,9 g (23 milimoles) de cianato de potasio.  
Después de reposar durante 15 horas a la temperatu-  
15 ra 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 reac-  
ción.

20 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 eta-  
nol/agua (9/1). Rendimiento: 6 g (73% de la teoría);  
punto de fusión: 190-192°C (con descomposición).

25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales  
pueden ser incorporados de acuerdo con métodos de

405213



23 AGO. 1972

por sí conocidos, incluso en combinaciones con  
otras sustancias activas, en preparados farmacéuti-  
cos usuales. La dosis individual para adultos es de  
5 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 50 mg, y la do-  
5 sis diaria es de 100 mg a 200 mg.

La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en República Federal Alemana, con fe-  
cha 10 de Abril de 1.971, bajo el Número P 21 17 657.8,  
23 de Febrero de 1.972, Número P 22 08 534.3 y 23  
10 de Febrero de 1.972, Número P 22 08 535.4, se acoge  
a los beneficios del Artículo 51 del vigente Esta-  
tuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

Los puntos de invención, propia y nueva,  
25 que se presentan para que sean objeto de esta soli

18.8.72

- 16 -

405213

23

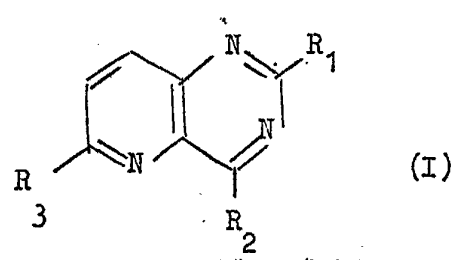


ciudad de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

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

5

10



15

20

25

en la que uno de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  significa un radical 1-óxidotiormolino, 1,1-dióxidotiormolino eventualmente sustituido por un radical alcohilo inferior y el otro de los radicales  $R_1$  o  $R_2$  tiene el significado antes citado o significa un radical morfolino o piperidino eventualmente sustituido por un radical alcohilo inferior, un radical piperazino eventualmente sustituido en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo o alcohilo inferior, un grupo dialcanolamino o alcoholéndiamino; y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente

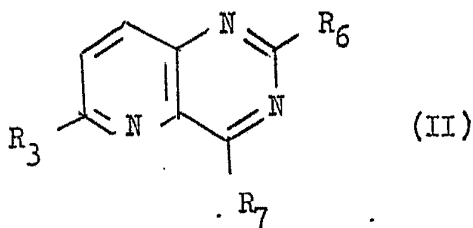
18.8.72

405213



compatibles, caracterizado porque se somete a oxidación un compuesto de la fórmula general II

5



10

en la que  $R_3$  es como se ha definido inicialmente, uno de los radicales  $R_6$  o  $R_7$  representa un radical tiomorfolino eventualmente sustituido por un radical alcohilo inferior y el otro de los radicales  $R_6$  ó  $R_7$  posee los significados inicialmente citados para  $R_1$  ó  $R_2$ ; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_1$  y/o  $R_2$  representen grupos piperazino libres, se acilan éstos en caso deseado, 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.

20

25

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

18.8.72

- 18 -

405213

23 AGO



5 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno, ácido peracético o peryodato de sodio y a temperaturas entre 0 y 50°C.

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

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

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

Madrid, 23 AGO. 1972

P.A.

*Alberio de Elizburu*  
Fol. 1.º

18.8.72/RTA.-

*AM*