

405214



P.- 51.410

Case 5/501-III

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PE  
RIDO/3,2-d/PIRIMIDINAS"

(Clase Internacional C07d)

BAD ORIGINAL

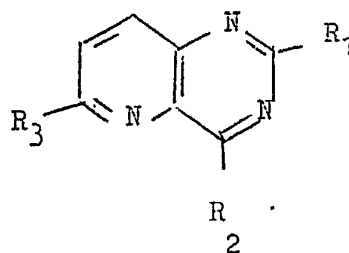
405214

24



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

5



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino, 1,1-dióxidotiomorfolino, o piperidino eventualmente sustituidos por un radical alcoholo inferior, radicales piperazino eventualmente sustituidos en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo o alcoholo inferior, grupos dialcanolamino o alcoholéndiamino; y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; y a sus sales por adición de

15  
20

ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, así como a procedimientos para su preparación.

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

25

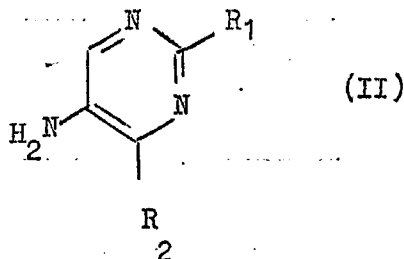
19.8.72



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.

Reacción de un compuesto de la fórmula general II



15 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido inicialmente, con aldehído crotonico, o acroleína o glicerina en presencia de un agente oxidante y un agente de condensación ácido.

20 La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante y de un agente de condensación ácido tal como ácido sulfúrico o ácido fosfórico y a temperaturas entre 25 y 150°C, pero preferiblemente a 100°C. En calidad de agente oxidante entran en consideración en este caso nitrobenzenu, pen

25



tóxido de arsénico, ácido pícrico, ácido nitrobenzenosulfónico, óxido de hierro trivalente o cloruro de hierro trivalente, (Véase J. Amer. Chem. Soc. 70, 254 (1948) y Organic Reactions, Vol. 7, páginas 59-98, editorial: J. Wiley & Sons, Nueva York, 1953).

Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_1$  y/o  $R_2$  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 reacción con un cianato de metal alcalino en solución débilmente ácida.

Un compuesto de partida de la fórmula general II se obtiene a partir de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina conocida en la bibliografía (véase J. Chem. Soc. 1951, 1568) por intercambio escalonado de los átomos de halógeno en las posiciones 4 y 2 con una correspondiente amina de las fórmulas  $H-R_1$  ó  $H-R_2$  y subsiguiente reducción del grupo nitro.

Los compuestos obtenidos de la fórmula ge-

405214

24



neral 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 varias 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-óxiotiomorfolino)-pirido[3,2-d]pirimidina, 4-piperazino-2-tiomorfolino-pirido[3,2-d]pirimidina y 2-piperazino-4-(1-óxiotiomorfolino)-pirido[3,2-d]pirimidina 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, 65-660 (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. Deusch E. Gerlach y K. Moser: 1<sup>o</sup> Internationales Symposium

19.8.72



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  $\underline{3,2-d}$ pirimidina;
- B = Diclorhidrato de 2-(N-metilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido  $\underline{3,2-d}$ pirimidina;
- 20 C = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxi-diomorfolino)-pirido  $\underline{3,2-d}$ pirimidina;
- D = Diclorhidrato de 2-(N-metilpiperazino)-4-(1-óxi-diomorfolino)-pirido  $\underline{3,2-d}$ pirimidina;
- E = Clorhidrato de 2-(dipropanolamino)-4-(1-óxi-diomorfolino)-pirido  $\underline{3,2-d}$ pirimidina;
- 25 F = Clorhidrato de 2-(etanol-hexanolamino)-4-(1-óxi-

405214



dotiomorfolino)-pirido/3,2-d/ pirimidina;

G = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-2-metil-  
tiomorfolino)-pirido/3,2-d/ pirimidina;

5 H = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-morfolino-pirido  
/3,2-d/ pirimidina;

I = Diclorhidrato de 2-(N-metilpiperazino)-4-morfoli-  
no-pirido/3,2-d/ pirimidina;

J = Diclorhidrato de 2-dipropanolamino-4-morfolino-  
pirido/3,2-d/ pirimidina;

10 K = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-piperidino-piri-  
do/3,2-d/ pirimidina;

L = Clorhidrato de 2-dipropanolamino-4-piperidino-pi-  
rido/3,2-d/ pirimidina;

15 M = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1,1-dióxidotio-  
morfolino)-pirido/3,2-d/ pirimidina;

N = Diclorhidrato de 2-tiomorfolino-4-piperazino-pi-  
rido/3,2-d/ pirimidina;

O = Diclorhidrato de 2-(1-óxidotiomorfolino)-4-pipe-  
razino-pirido/3,2-d/ pirimidina;

20 P = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfo-  
lino)-6-metil-pirido/3,2-d/ pirimidina; y

Q = Diclorhidrato de 2-tiomorfolino-4-piperazino-6-  
metil-pirido/3,2-d/ pirimidina.

25 1) Para la determinación del efecto inhibitorio de  
las sustancias a investigar sobre la aglomeración de

19.8.72

405214



trombocitos se introducc con pipeta en pequeños tubi-  
tos de ensayo cada vez 1 ml de sangre humana y la sus-  
tancia a ensayar hasta una concentración final de 5  
x 10<sup>-5</sup> moles/litro. Los tubitos son incubados duran-  
5 te 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  
10 horizontal y son movidos durante un periodo de 1 mi-  
nuto. 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 du-  
rante una hora más a la temperatura ambiente, efec-  
15 tuándose una satisfactoria sedimentación de los eri-  
trocitos. 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 "adhesivi-  
20 dad" bajo la influencia de la sustancia (en compara-  
ción con tubitos sin perlas de vidrio) (valores me-  
dios de 4 a 6 ensayos).

2) Para la determinación del tiempo de he-  
morragia, las sustancias a investigar son administra-  
25 das a ratones no narcotizados en una dosis cada vez

19.6.72

405214

24



de 10 mg/kg por vía peroral. Después de 1 hora se cor-  
tan aproximadamente 0,5 mm de las puntas de la cola  
de cada animal y se seca la sangre caliente a inter-  
valos de 30 segundos, de modo cuidadoso, empapando  
5 con un papel de filtro. El número de las gotitas de  
sangre así obtenidas proporciona una medida del tiem-  
po de hemorragia en comparación con el de animales  
no tratados (por cada ensayo 5 animales).

3) Las toxicidades agudas de algunas sus-  
10 tancias fueron calculadas en ratones (tiempo de ob-  
servación 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 administra-  
ción de diferentes dosis dentro del periodo de obser-  
15 vación, (véase J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99  
(1949)).

La siguiente tabla contiene los valores  
encontrados:

20	Sustan- cia	Disminución de la pegajosidad en %	Prolongación del tiempo de hemo- rragia, en %	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
	A	99	171	413
	B	53	118	--
	C	99	--	872
25	D	87	88	--

19.8.72



(continuación tabla)

Sustancia	Disminución de la pegajosidad en %	Prolongación del tiempo de hemorragia, en %	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.	
5	E	88	40	---
	F	71	35	---
	G	96	55	---
	H	96	55	---
	I	70	40	---
10	J	50	45	---
	K	39	138	---
	L	20	103	---
	M	88	98	>250 (murieron 0 de 10 animales)
15	N	77	98	>250 (murieron 0 de 10 animales)
	O	98	35	>250 (murieron 0 de 10 animales)
	P	89	98	---
	Q	34	---	---

20 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo A

2-cloro-4-tiomorfolino-5-nitro-piridimidina

25 A una solución enfriada a -30° hasta -40°C de 50,4 g (0,26 moles) de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 500 ml de acetona se añaden gota a gota en el

19.8.72

405214

24



espacio de 20 minutos, por medio de dos embudos de goteo, una solución de 25,8 g (0,26 moles) de tiomorfolina en 30 ml de agua y una solución de 36,3 g (0,273 moles) de carbonato de potasio en 70 ml de agua. Después de agitar durante 1 hora a 10°C se filtran con succión los cristales precipitados, se lavan éstos con 50 ml de acetona, luego tres veces cada vez con 50 ml de agua y de nuevo dos veces más cada vez con 30 ml de acetona. Después de la recristalización de los cristales secados en 350 ml de acetato de etilo se obtienen 44,7 g (66% de la teoría) de 2-cloro-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina de punto de fusión: 148-149°C.

#### Ejemplo B

15 2-(N-formilpiperazino)-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina.

A una solución de 44,0 g (0,168 moles) de 2-cloro-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina en 400 ml de dioxano absoluto se añaden bajo agitación 45,2 g (0,397 moles) de N-formil-piperazina.

Después de agitar durante 2 horas se filtra con succión el producto de reacción precipitado, se digiere éste varias veces con agua y una vez con etanol.

25 Rendimiento: 50,1 g (88% de la teoría),



punto de fusión: 190-192°C.

5 El mismo compuesto se obtiene también por reacción de 2-piperazino-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina (punto de fusión: 152-153°C) por calentamiento con ácido fórmico y tolueno en el separador colector de agua con un rendimiento de 81%.

Ejemplo C

2-(N-formilpiperazino)-4-tiomorfolino-5-amino-pirimidina.

10 Una suspensión de 22,5 g (0,066 moles) de 2-(N-formilpiperazino-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina en 500 ml de metanol es hidrogenada en presencia de níquel Raney a una temperatura de 50°C y una presión de hidrógeno de 50 atmósferas durante 2½ ho-  
15 ras. A continuación se filtra con succión del catalizador y se concentra el filtrado por evaporación. El residuo obtenido es recristalizado en metanol. Rendimiento: 15,9 g (78% de la teoría), punto de fusión: 165-167°C.

20

Ejemplo 1

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

3,0 g (0,01 moles) de 2-(N-formilpiperazino)-4-tiomorfolino-5-amino-pirimidina y 2,84 g (0,0109 moles) de pentóxido diarsénico hidratado  
25 (3.As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O) son calentados a 100°C con 10 ml de

405214

24



ácido fosfórico al 85%. A esta temperatura se añaden  
bajo agitación, gota a gota, 0,85 g (0,015 moles) de  
acroleína. Después de calentar durante 30 minutos a  
100°C. se enfría, se diluye con agua, se alcaliniza  
5 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica  
es separada y concentrada. El residuo obtenido es  
cromatografiado sobre 100 g de gel de sílice (tamaño  
de granos: 0,05-0,2 mm) con metanol/amoníaco concen-  
trado = 20/1 para la ulterior purificación. Las frac-  
10 ciones con un valor de Rf de aproximadamente 0,5 (pla-  
cas terminadas de gel de sílice F 254 de la firma  
Woelm; agente eluyente: etanol/amoníaco concentrado  
= 20/1) son nuevamente concentradas por evaporación  
y el residuo obtenido es transformado en el diclorhi-  
15 drato-monohidratado y es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 80 mg (2% de la teoría). Pun-  
to de fusión: 222-225°C (con descomposición).

Punto de fusión del sulfato-trihidratado:  
285-286°C. (sinterización a 110°C).

20 Punto de fusión del acetato: 163-165°C  
(en etanol).

Punto de fusión del fumarato: 197-198°C.

#### Ejemplo 2

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

25 Preparado a partir de 4-piperazino-2-tio-

405214<sup>24</sup>



Punto de fusión: 133-135°C (en acetato de etilo)

Punto de fusión del diclorhidrato: 272-274°C (con descomposición, en etanol).

5

Ejemplo 6

2-(N-metilpiperazino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirido-  
/3,2-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 2-(N-metilpiperazi-  
no)-4-(1-óxidotiomorfolino)-5-amino-pirimidina y acro-  
leína análogamente al Ejemplo 1.

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

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

10

Ejemplo 7

2-(dipropanolamino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirido  
/3,2-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 2-(dipropanolamino)-  
4-(1-óxidotiomorfolino)-5-amino-pirimidina y acro-  
leína análogamente al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato: 202-203°C (en etanol/éter)

20

Ejemplo 8

2-(etanol-hexanolamino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-pi-  
rido/3,2-d/7pirimidina.

25

405214



Preparado a partir de 2-(etanol-hexanolami-  
no)-4-(1-óxidotiormorfolino)-5-amino-pirimidina y acro-  
leína análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 192-193°C  
(en etanol/éter).

Ejemplo 9

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

10 Preparado a partir de 2-piperazino-4-(1-  
óxido-2-metil-tiomorfolino)-5-amino-pirimidina y  
acroleína análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 165-167°C (en benceno/ciclo-  
hexano).

Ejemplo 10

15 2-piperazino-4-morfolino-pirido/3,2-d7pirimidina

Preparado a partir de 2-piperazino-4-morfo-  
lino-5-amino-pirimidina y acroleína análogamente al  
Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 11

25 2-(N-metilpiperazino)-4-morfolino-pirido/3,2-d7pi-  
rimidina.

Preparado a partir de 2-(N-metilpiperazi-

405214



no)-4-morfolino-5-amino-pirimidina y acroleína análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 142-143°C.

5      Punto de fusión del diclorhidrato: 264-267°C (en etanol).

Ejemplo 12.

2-dipropanolamino-4-morfolino-pirido/3,2-d7pirimidina.

10      Preparado a partir de 2-dipropanolamino-4-morfolino-5-amino-pirimidina y acroleína análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 112-113°C (en tetracloruro de carbono).

Ejemplo 13

15      2-piperazino-4-piperidino-pirido/3,2-d7pirimidina.

Preparado a partir de 2-piperazino-4-piperidino-pirido/3,2-d7pirimidina y acroleína análogamente al Ejemplo 1.

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

Ejemplo 14.

2-dipropanolamino-4-piperidino-pirido/3,2-d7pirimidina.

25      Preparado a partir de 2-dipropanolamino-4-piperidino-5-amino-pirimidina y acroleína análogamente al Ejemplo 1.

405214 2/24



te al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 98-100°C (en acetato de etilo/éter de petróleo=2/1)

Ejemplo 15.

5 2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-pirido/3,2-d7  
pirimidina.

Preparado a partir de 2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-5-amino-pirimidina y acroleína análogamente al Ejemplo 1.

10 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

15 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-metil-pirido  
/3,2-d7pirimidina.

Preparado a partir de 2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-5-amino-pirimidina y aldehído crotonico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 192-194°C.

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

Ejemplo 17

25 2-tiomorfolino-4-piperazino-6-metil-pirido/3,2-d7pi-  
rimidina.

Preparado a partir de 2-tiomorfolino-4-pi-



perazino-5-amino-pirimidina y aldehído crotonico análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del diclorhidrato: 295-297°C (con descomposición).

5

Ejemplo 18.

2-(N-acetilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/  
pirimidina.

6,3 g (20 milimoles) de 2-piperazino-4-tio-  
morfolino-pirido/3,2-d/pirimidina, disueltos en 40  
10 ml de dioxano, se mezclan con 2,9 ml (30 milimoles)  
de anhídrido acético y a continuación se mezclan go-  
ta a gota con 3,0 g (30 milimoles) de trietilamina.  
Después de agitar durante 3 horas a la temperatura  
ambiente, se diluye con agua, se filtra con succión  
15 el producto de reacción precipitado y se recristali-  
za en isopropanol.

Rendimiento: 4,6 g (65% de la teoría),  
punto de fusión: 158-159°C.

Ejemplo 19.

20

2-(N-metansulfonilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido  
/3,2-d/pirimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 18 a  
partir de 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/  
pirimidina y cloruro de metansulfonilo en dioxano y  
25 en presencia de piridina.

405214

24 AG



Rendimiento: 66% de la teoría; punto de fusión: 218-219°C (en benceno).

Ejemplo 20

5 2-(N-formilpiperazino)-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/  
pirimidina.

9,5 g de 2-piperazino-4-tiomorfolino-pirido/3,2-d/pirimidina son calentados en el separador colector de agua durante 90 minutos con 7,5 g de ácido fórmico en 120 ml de tolueno. A continuación se separa el tolueno por destilación en vacío y se calienta el residuo a reflujo con acetato de etilo. Se separa por filtración del producto no disuelto y se mezcla el filtrado con éter de petróleo, separándose por cristalización el producto de reacción. Se purifica por recristalización en isopropanol.

10

15

Rendimiento: 7,3 g (71% de la teoría),  
punto de fusión: 129,5-131°C.

Ejemplo 21

20 2-(N-aminocarbonilpiperazino)-4-(1-óxidotiomorfolino)-  
pirido/3,2-d/pirimidina.

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

25

405214



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.

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).

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.

La presente solicitud que correspondió a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 19 de Enero de 1.972, bajo el Número P 22 02 367.2, 23 de Febrero de 1.972, N° P 22 08 534.3, y 23 de Febrero de 1.972, N° P 22 08 535.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto so-

19.8.72

405214

24



bre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

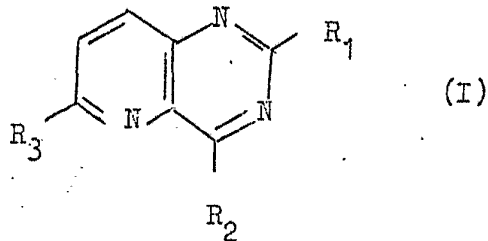
10

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

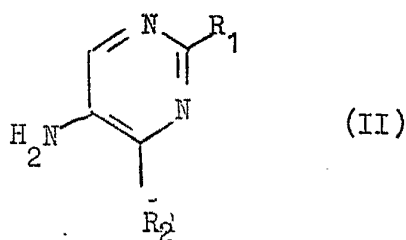


25

19.8.72



en la que  $R_1$  y  $R_2$  que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino, 1,1-dióxidotiomorfolino o piperidino eventualmente sustituidos por un radical alcoholo inferior, radicales piperazino eventualmente sustituidos en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo o alcoholo inferior, grupos 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 compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido inicialmente, con aldehído crotónico, o acroleína o glicerina en presencia de un agente oxidante y de un agente de condensación ácido; y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_1$  y/o

25



R<sub>2</sub> 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  
5 ácidos orgánicos o inorgánicos.

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

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agente de condensación ácido se utiliza ácido sulfúrico o ácido fosfórico.  
10

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque en calidad de agente oxidante se utiliza nitrobenzono, pentóxido de arsénico, ácido pícrico, ácido nitrobenzenosulfónico, óxido de hierro trivalente o cloruro de hierro trivalente.  
15

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 25 y 150°C, pero preferiblemente a 100°C.  
20

6.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirido[3,2-d]pirimidinas.  
25

Tal y como se ha descrito en la Memoria

405214 24 Ab



que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

24 AGO 1972

P.A.

*Alberto de Lizasoain*  
C. P. de ...

19.8.72/RTA.-

*RM*