



27

P - 56.247 **421810**
Case 5/563

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

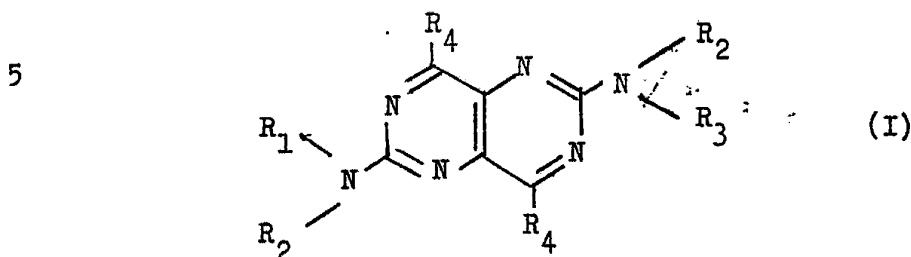
entidad alemana

con domicilio en D 7950 Biberach an der Riss,
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
PIRIMIDO $\sqrt{5,4-d}$ PIRIMIDINAS"
(Clase Internacional C07d)



Objeto de la presente solicitud son nuevas pirimidino[5,4-d]pirimidinas de la fórmula general I



10 en la que

R_1 significa un radical alcoholo con 2 ó 3 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono;

15 R_2 significa un radical hidroxialcoholo con 2 a 4 átomos de carbono o un radical dihidroxialcoholo con 3 átomos de carbono;

R_3 significa un radical alcoholo con 2 ó 3 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo hidroxilo; y

20 R_4 significa un radical dialcoholamino, pudiendo contener cada radical alcoholo de 2 a 4 átomos de carbono, el grupo dialilamino, un anillo piperidino o hexametenimino, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

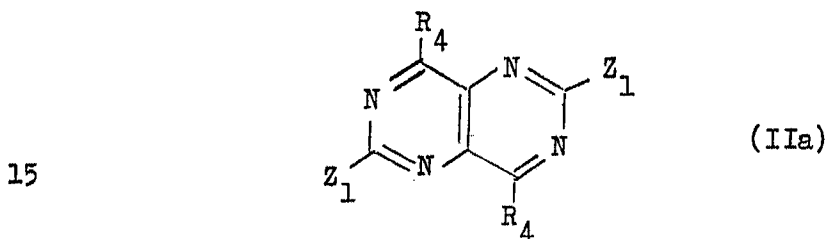
25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I an



tedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas y, además de un efecto inhibitorio sobre la aglomeración de trombocitos, de un efecto favorecedor de la circulación sanguínea y dilatador de la coronaria, poseen especialmente un efecto acrecentador de la presión sanguínea y un favorable efecto sobre la función de transporte de oxígeno de la sangre.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes modos de procedimiento:

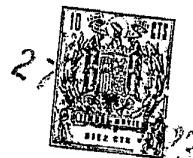
10 Reacción de un compuesto de la fórmula general IIa,



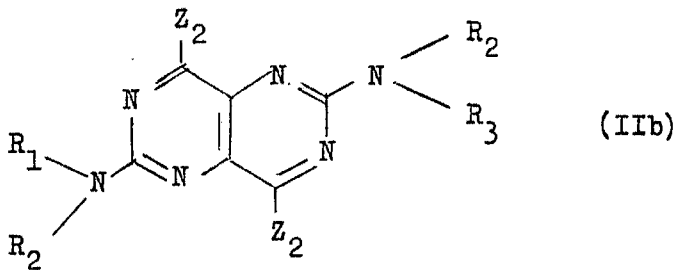
con una amina de la fórmula general III,



25 o de un compuesto de la fórmula general IIb,



5



con una amina de la fórmula general IV,

10



15

en las que R_1 hasta R_4 son como inicialmente se han defini-
do, Z_1 y Z_2 representan radicales intercambiables, en don-
de en un compuesto de la fórmula general IIa uno de los ra-
dicales Z_1 puede representar ya el grupo



20

o en un compuesto de la fórmula general IIb uno de los ra-
dicales Z_2 puede representar el grupo R_4 .

25

La reacción se efectúa, dependiendo de la capaci-
dad para reaccionar del radical intercambiable, a tempera-
turas entre 100 y 250°C, pero preferiblemente a temperatu-
ras entre 150 y 200°C, eventualmente en presencia de un
agente fijador de ácidos y eventualmente en un disolvente



tal como glicoldimetiléter o dimetilsulfóxido, pero preferiblemente en un exceso de la amina de la fórmula general III ó IV que se ha utilizado. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente; además, puede ser ventajoso que la reacción se lleve a cabo en presencia de un acelerador de la reacción, por ejemplo en presencia de una sal de cobre o de una sal de la amina de la fórmula general III ó IV que se ha utilizado. Como agente fijador de ácidos entran en consideración bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio y bases orgánicas terciarias tales como trietilamina o piridina; estas últimas pueden servir al mismo tiempo también como disolventes.

Como radicales intercambiables entran en consideración para Z_1 en especial átomos de halógeno tales como el átomo de cloro, y grupos sulfonilo tales como grupos clorosulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o fenilsulfonilo, y para Z_2 grupos mercapto sustituidos tales como grupos metiltio, feniltio o benciltio.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se han manifestado como apropiados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.



Los compuestos de partida de las fórmulas genera-
 les IIa y IIb utilizados pueden ser preparados a partir de
 las correspondientes halógeno-pirimido[5,4-d]pirimidinas
 por reacción con las correspondientes aminas (véase memo-
 5 ria de patente alemana federal 1.116.676), y las tio-pirimi-
 do[5,4-d]pirimidinas así obtenidas pueden ser transformadas
 por oxidación, por ejemplo con cloro o con peróxido de hi-
 drógeno, en los correspondientes compuestos sulfonílicos
 (véase también la DOS 2.003.043).

10 Tal como ya se ha indicado al comienzo, los nue-
 vos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas pro-
 piedades farmacológicas; además de un efecto inhibitorio so-
 bre la aglomeración de trombocitos, de un efecto favorece-
 dor de la circulación sanguínea y dilatador de la corona-
 15 ria, poseen especialmente un efecto acrecentador de la pre-
 sión sanguínea y un favorable efecto sobre la función de
 transporte de oxígeno de la sangre.

Por ejemplo, los compuestos

- 20 A = Clorhidrato de 4,8-bis(diethylamino)-2,6-bis(2'-hidroxi-
 etil-2"-metoxietilamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina;
 B = Clorhidrato de 4,8-bis(etil-butylamino)-2,6-bis(2'-hi-
 droxi-2"-metoxi-etilamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina;
 C = Clorhidrato de 4,8-bis(dialilamino)-2,6-bis(2'-hidroxi-
 etil-2"-metoxietilamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina;
 25 D = Clorhidrato de 4,8-bis(diethylamino)-2,6-bis(2'-hidroxi-



17.

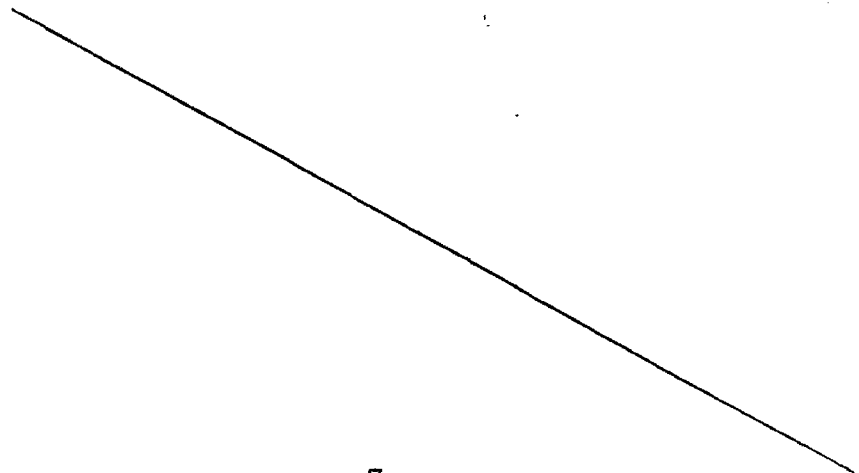
propil-2"-metoxietilamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina;
 E = Clorhidrato de 4,8-bis(dietilamino)-2-(2',3'-dihidroxi
 propil-2"-metoxietilamino)-6-(2'-hidroxietil-2"-metoxi
 etilamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina; y
 5 F = Clorhidrato de 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2',3'-dih
 droxipropil-2"-metoxietilamino)-pirimido[5,4-d]pirimi
 dina,

fueron investigados en cuanto a sus efectos biológicos:

1.- Efecto sobre la circulación

10 Los ensayos sobre la circulación se llevaron a ca
 bo con perros en el ensayo de la narcosis con Nembutal-Clo
 ralosa-Uretano (10 + 54 + 270 mg/kg i.v.). Para ello, las
 sustancias a ensayar fueron inyectadas por vía intravenosa
 en la vena safena y se registraron los siguientes parámetros
 15 sobre un Polígrafo Grass.

a) La presión sanguínea arterial fue medida en la
 arteria carótida con un convertidor de presión Statham; en
 este caso se obtienen los siguientes valores:



17.12.73



Sustancia	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la presión sanguínea en mm Hg	Duración del efecto en minutos
5 A	0,025	+11/7	25
A	0,05	+23/19	> 30
A	0,1	+33/25	> 32
B	0,1	+17/14	> 27
C	0,1	+16/12	> 20
10 D	0,1	+22/19	> 37
E	0,1	+23/17	> 22

b) La circulación sanguínea por el ramal descendente de la arteria izquierda de la coronaria fue medida con un medidor de flujo electromagnético; en este caso se obtuvieron los siguientes valores:

Sustancia	Dosis mg/kg i.v.	Circulación sanguínea por la coronaria	
		Aumento en %	Duración en minutos
20 A	0,025	12	> 15
A	0,05	14	17
A	0,1	28	> 26
25 A	0,25	42	> 13

17.12.73



27

c) La circulación sanguínea por la arteria femoral fue medida con un medidor de flujo electromagnético y la frecuencia cardíaca fue medida con un electrocardiograma; en este caso se obtuvieron los siguientes valores:

5

Sustancia	Dosis mg/kg i.v.	Circulación sanguínea por la femoral		Frecuencia cardíaca
		Aumento en %	Duración en minutos	Variación en minutos
A	0,05	31	18	-15
A	0,1	57	> 15	-20
A	0,25	34	> 20	-25

10

15

2). Influencia sobre la función de transporte de oxígeno de eritrocitos:

20

25

En los últimos tiempos ha sido aclarado un mecanismo de acomodación del organismo humano a déficits de oxígeno, el cual se debe a un desplazamiento hacia la derecha de la curva de fijación de oxígeno de la sangre como consecuencia del aumento de la concentración intraeritrocítica de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). El favorable efecto de un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de oxígeno de la sangre debido al 2,3-DPG ha de verse en el hecho de que con las presiones parciales de oxígeno que normal



mente reinan en los tejidos se ceden mayores cantidades del oxígeno fijado por la hemoglobina, o en que al cederse iguales cantidades de oxígeno se pueden mantener presiones parciales de oxígeno más elevadas. La absorción de oxígeno en los pulmones, por el contrario, sólo es influida limitadamente por modificaciones de la concentración de 2,3-DPG con índices alveolares normales de PO_2 .

Método.

Sangre recientemente tomada de personas de ensayo sanas fue mezclada con heparina cristalina (0,2 mg/ml de sangre) y a continuación fue centrifugada (durante 5 minutos a 4.500 xg). Después de separación del plasma así como de la capa más superior que contenía leucocitos y trombocitos, los eritrocitos fueron lavados dos veces en un volumen tres veces mayor de una solución de fosfato de Locke. A continuación los eritrocitos fueron suspendidos de nuevo en plasma propio de modo correspondiente a un hematocrito de 40%. El plasma fue mezclado con 5 milimoles de glucosa y acidificado con cantidades de ácido clorhídrico determinadas empíricamente hasta tanto que se ajustó en cada caso el valor de pH deseado después de haber añadido los eritrocitos. Las suspensiones de eritrocitos fueron incubadas previamente primero a pH 7,34 y 37°C durante 15 a 30 minutos para igualar el pH y la temperatura y a continuación fueron repartidas en varios recipientes de incubación, que conte-



nían los compuestos a ensayar en un volumen de 0,2 ml de cloruro de sodio al 0,9 %.

La incubación de las cargas de ensayo, cuyo volumen total era de 5 ml, se efectuó en tubitos cerrados de polietileno (capacidad volumétrica 50 ml, atmósfera de aire) con agitación uniforme (durante 40 minutos) en baño María a $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Durante el periodo de incubación de 4 horas se controló el valor del pH de las cargas a intervalos de 15-30 minutos mediante una cadena medidora de una sola varilla (Metrohm EA 125X) en combinación con un pehachímetro de precisión (Knick pH 35) y por adición de lejía de sosa 0,3 N o de ácido clorhídrico 0,3 N se mantuvo en pH 7,34 con una desviación máxima de $\pm 0,02$ unidades de pH. Un control tan exacto del valor del pH se manifestó como necesario, ya que el metabolismo del 2,3-DPG reacciona de manera extraordinariamente sensible a las más pequeñas variaciones del valor del pH.

Al comienzo o al final del tiempo de incubación de 4 horas se extrajeron 4 ml de las cargas en el mismo volumen de ácido perclórico 1,2 N a 0°C . En los extractos neutralizados con lejía de potasa se determinaron cuantitativamente el 2,3-DPB, el ATP y el fosfato inorgánico con utilización de métodos de separación por cromatografía en papel, y se calculó la concentración intraeritrocitaria tomando como base el valor de hematocrito medido en determinaciones dobles.



Resultados:

La siguiente tabla reproduce los valores de inhibición de la disminución espontánea de la concentración de 2,3-DPG en eritrocitos humanos (valores medios cada uno de 3 ensayos):

5

10

Sustancia	Concentración moles/l	Inhibición en %
F	$5,10^{-4}$	98 ± 10
F	$5,10^{-5}$	13 ± 3

15

20

Como complemento se ha de hacer referencia además al hecho de que los compuestos de la presente solicitud tienen una pequeña toxicidad aguda, así, por ejemplo, la sustancia A tiene en el ratón las siguientes toxicidades agudas:

DL₅₀ ratón i.v.: 133 mg/kg
DL₅₀ ratón p.o.: > 3 g/kg

20

25

Los compuestos de la presente solicitud tienen efectos de nuevo tipo inesperados en relación con todas las pirimido-pirimidinas sustituidas con radicales básicos que son conocidas.

Mientras que todas las pirimido-pirimidinas conocidas disminuyen la presión sanguínea arterial, después de administración de los nuevos compuestos de la fórmula gene-

17.12.73



ral I se observa un aumento de la presión sanguínea.

Este efecto es de máxima intensidad con la sustancia A y fue investigado farmacológicamente con amplitud con este compuesto. En tal caso se mostró que el aumento
5 de presión sanguínea de larga permanencia que aparece en el caso de introducción por vía oral así como en el caso de introducción por vía parenteral se debe a una influencia sobre centros circulatorios simpáticos. Es especialmen
te ventajosa la total ausencia de un simultáneo componente
10 psicomotor o estimulador del sistema central.

Para la administración farmacéutica los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de administración farmacéuticas usuales, tales
15 como tabletas, grageas, supositorios, ampollas o soluciones. En el caso de administración por vía intravenosa la dosis individual es de 2 a 15 mg, preferiblemente de 5 a 10 mg, y en el caso de administración por vía oral la dosis es de 25 a 200 mg, preferiblemente de 50 a 100 mg.

20 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

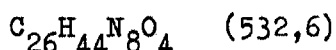
Ejemplo 1.

2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-4,8-dipiperidino-
-pirimido/5,4-d/pirimidina

25 11,0 g (0,03 moles) de 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-



-pirimido/5,4-d/ pirimidina son calentados a aproximadamente 200°C durante 3 horas junto con 50 g de 2-hidroxietyl-2'-metoxietylamina. Al recoger en agua la solución de reacción de color naranja se separa 2,6-bis-(2'-hidroxietyl-2"-metoxietylamino)-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/ pirimidina como precipitado resinoso. Tras separar por decantación la fase acuosa se disuelve y precipita de nuevo en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amoníaco 2 N. Tras repetir la separación por decantación, el lavado con agua y el secado, el rendimiento es de 13,6 g (85% de la teoría); resina de color miel, valor Rf : ~ 0,5 (lámina terminada de cromatografía en capa delgada gel de sílice F, Macherey Nagel, agente eluyente : acetato de etilo).



15	Calc.:	C	58,62	H	8,33	N	21,04
	Enc.:		58,60		8,29		21,41

El mismo compuesto se obtiene de igual manera también a partir de la 2-cloro-6-clorosulfonil-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/ pirimidina por calentamiento durante 4 a 5 horas con 2-hidroxietyl-2'-metoxietylamina a aproximadamente 200°C.

Ejemplo 2.

2,6-bis-(2'-hidroxietyl-2"-metoxietylamino)-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/ pirimidina



2,3 g (0,005 moles) de 2,6-bis(2'-hidroxietil-
-2"-metoxietilamino)-4,8-bis(metiltio)-pirimido/5,4-d/piri
midina (p. de f. 126-128°C) son calentados a aproximadamen
te 200°C durante 4 horas en el tubo de inclusión con 50 ml
5 de piperidina en presencia de clorhidrato de piperidina. La
solución de reacción obtenida es concentrada ampliamente en
vacío. Al mezclar el residuo remanente con aproximadamente
100 ml de agua se separa la 2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-meto
xietilamino)-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/pirimidina en
10 forma de masa resinosa. Para la purificación se disuelve y
precipita de nuevo en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amo
niaco 2 N. Rendimiento: 1,8 g (68% de la teoría), resina
de color miel.

La misma sustancia se obtiene de manera análoga
15 también a partir de la 4,8-bis(benciltio)-2,6-bis(2'-hidro
xietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina (p. de
f. : 131-133°C) o a partir de la 2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-
-metoxietilamino)-4,8-bis(feniltio)-pirimido/5,4-d/pirimidi
na (p. de f. 160-163°C), por calentamiento durante 2 a 3 ho
20 ras con piperidina a 200°C bajo presión.

Ejemplo 3.

2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-4,8-dipiperidino-
-pirimido/5,4-d/pirimidina.

1,0 g (0,002 moles) de 2,6-bis(clorosulfonil)-4,8-
25 -dipiperidino-pirimido/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 207-209°C,



27

con descomposición) ó 0,9 g (0,002 moles) de 2,6-bis(metil sulfonil)-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 218-220°C) son calentados en cada caso a aproximadamente 200°C durante 5 horas con 5 g de 2-hidroxietyl-2'-metoxi-
5 -etilamina. Al recoger en agua la mezcla de reacción se separa la 2,6-bis(2'-hidroxietyl-2"-metoxietyl-amino)-4,8-dipi-
peridino-pirimido/5,4-d/7pirimidina en forma de precipitado resinoso. Tras separar por decantación el agua, así como la
10 var y secar, el rendimiento es de 0,6-0,7 g (56-66% de la teoría). La purificación se efectúa sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente : benceno/acetona/etanol =
15/3/2), resina de color miel.

El mismo compuesto se obtiene de manera similar también a partir de la 2,6-bis(etilsulfonil)-4,8-dipiperi-
15 dino-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f. 159-160°C) o de la 2,6-bis(fenilsulfonil)-4,8-dipiperidino-pirimido/5,4-d/7-
pirimidina (p. de f. 257-259°C) por calentamiento durante 10 ó 15 horas con 2-hidroxietyl-2'-metoxietyl-amina a 200°C aproximadamente.

20 Ejemplo 4.

4,8-bis(dietil-amino)-2,6-bis(2'-hidroxietyl-2"-metoxietyl-amino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina

17,2 g (0,05 moles) de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil-amino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f. 134-136°C) son
25 calentados a aproximadamente 200°C durante 4 horas con 90 g



de 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina. La solución de reacción de color naranja obtenida es recogida todavía en estado caliente, con agitación, en aproximadamente 400 ml de agua, separándose el producto de reacción primero en forma de precipitado resinoso. Tras la solidificación se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 23,4 g (96% de la teoría). Para la purificación, la sustancia es disuelta y precipitada de nuevo una vez en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amoníaco 2 N (hasta aproximadamente pH 5) y es recristalizada una vez en ciclohexano/acetato de etilo = 5/1. La 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis-(2'-hidroxietil-2''-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina así obtenida funde a 84-86°C.

Rendimiento: 20,6 g (81% de la teoría).

15 $C_{24}H_{44}N_8O_4$ (508,7)

Calc.:	C	56,67	H	8,72	N	22,03
Enc.:		56,90		8,73		22,00

La misma sustancia se obtiene de manera análoga también a partir de la 2-cloro-4,8-dietilamino-6-(2'-hidroxietil-2''-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina y de 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina.

Ejemplo 5.

4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2''-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina



17,2 g (0,05 moles) de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina son calentados con 90 g de 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina a 150°C durante aproximadamente 56 horas, o a 170°C durante aproximadamente 32 horas.

5 El tratamiento de las cargas y la purificación del producto bruto se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 4. Tras recristalización en ciclohexano/acetato de etilo = 5/1 el rendimiento es respectivamente de 43 y 78% de la teoría, p. de f. 84-86°C.

10 Ejemplo 6.

4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina.

3,1 g (0,005 moles) de 4,8-bis(benciltio)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina (p. de f. 131-133°C) son calentados a aproximadamente 200°C durante 3 horas en el tubo de inclusión con 60 ml de dietilamina en presencia de clorhidrato de dietilamina o de una pequeña cantidad de sulfato de cobre. La solución de reacción obtenida es concentrada ampliamente. Al recoger el residuo remanente en aproximadamente 80 ml de agua se separa la 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis-(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina bruta en forma de masa resinosa. Tras disolver y precipitar una vez en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amoníaco 2 N el rendimiento es de 1,3 g (51% de la teoría). Tras purificar sobre una columna de gel

15
20
25



de sílice (agente eluyente : benceno/acetona/etanol = 15/3/2),
la sustancia funde a 84-86°C.

Ejemplo 7.

5 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(3'-hidroxipropil-2"-metoxietil
amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil-
amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina y 3-hidroxipropil-2'-meto-
xietilamina análogamente al Ejemplo 4. Rendimiento: 76% de
la teoría, p. de f.: 89-91°C.

10

Ejemplo 8.

4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2'-hidroxipropil-2"-metoxietil
amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

15 Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil-
amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina y 2-hidroxipropil-2'-meto-
xietilamina análogamente al Ejemplo 4. Rendimiento: 78% de
la teoría, p. de f. 85-87°C.

Ejemplo 9.

20 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2-hidroxi-2,2-dimetiletíl-2"-
-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

25 Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil
amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina y 2-hidroxi-2,2-dimetil-
etil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 4 (tiempo
de reacción aproximadamente 8 horas). Tras purificación so-
bre una columna de gel de sílice (agente eluyente : aceto-
na/benceno = 1/5) y recristalización en ciclohexano/acetato



27

de etilo = 6/1 el rendimiento es de 53% de la teoría, p. de f. 101-102°C.

Ejemplo 10.

5 4,8-bis(dipropilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dipropilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina (p. de f. 163-164°C) y 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 4. Rendimiento: 71% de la teoría; p. de f. 70-73°C.

10

Ejemplo 11.

4,8-bis(diisopropilamino)-2,6-bis-(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

15

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(diisopropilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina (p. de f. 226-228°C) y 2-hidroxietil-2'-metoxi-etilamina análogamente al Ejemplo 4. Rendimiento: 82% de la teoría; p. de f. 165-167°C.

Ejemplo 12.

4,8-bis(etilbutilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

20

Preparada a partir de 4,8-bis(etilbutilamino)-2,6-dicloropirimido/5,4-d7pirimidina (p. de f. 96-98°C) y 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 4. Rendimiento: 79% de la teoría, p. de f. 79-80°C.

Ejemplo 13.



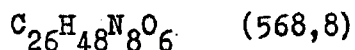
4,8-bis(dialilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dialilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f. 100-101°C) y
5 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 4. Tras purificación sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 10/1) el rendimiento es de 56% de la teoría, p. de f. 58-60°C.

Ejemplo 14.

10 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2',3'-dihidroxi-propil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina

6,9 g (0,02 moles) de 2,6-dicloro-4,8-bis (dietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina son calentados a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 4 horas con 40 g de
15 2,3-dihidroxi-propil-2'-metoxietilamina. La solución de reacción, de color naranja, es recogida en aproximadamente 300 ml de agua, separándose el producto de reacción en forma de masa viscosa. Se disuelve y precipita de nuevo una vez en ácido clorhídrico 0,1 N mediante amoníaco 2 N, se lava con
20 agua y se seca. Tras recristalización en benceno/éter de petróleo = 1/1, la 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2',3'-dihidroxi-propil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina funde a 101-103°C. Rendimiento: 8,6 g (76% de la teoría).



Calc.: C 54,91 H 8,51 N 19,70

Enc.: 55,20 8,44 19,80

5 La misma sustancia es obtenida de manera similar también a partir de la 2,6-bis(etilsulfonil)-4,8-bis(dietil amino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f. 126-128°C) por calentamiento durante aproximadamente 16 horas con 2,3-dihidroxi-
10 droxipropil-2'-metoxietilamina a aproximadamente 200°C. La purificación se efectúa convenientemente sobre una columna de gel de sílice.

Ejemplo 15.

4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2',3'-dihidroxi-
15 propil-3"-metoxipropilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil amino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina y 2,3-dihidroxi-
20 propil-3'-metoxipropilamina análogamente al Ejemplo 14. Rendimiento: 67% de la teoría; resina, valor Rf : 0,7 - 0,8 (lámina terminada de cromatografía en capa delgada, gel de sílice F, Macherey Nagel, agente eluyente: acetona).

Ejemplo 16.

4,8-bis(hexametilanimino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-2"-metoxi-
25 etilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(hexametilanimino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 170-172°C)



y 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 1. Tras recristalización en benceno/éter de petróleo = 1/1, el rendimiento es de 79% de la teoría, p. de f. 99-101°C.

Ejemplo 17.

5 2-dietanolamino-4,8-bis(dietilamino)-6-(2'-hidroxietil-2''-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina

4,3 g (0,01 moles) de 2-cloro-4,8-bis(dietilamino)-6-(2'-hidroxietil-2''-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina (resina, preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina por calentamiento durante 2 horas con 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina a 120°C) son calentados a aproximadamente 180°C durante 2 horas con 15 g de dietanolamina. Al recoger en agua la solución de color naranja obtenida, se separa el producto de reacción en forma de aceite viscoso. Este es disuelto y precipitado de nuevo en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amoníaco 2 N y es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3. Rendimiento: 3,4 g (73% de la teoría), p. de f. 112-114°C.

20

	$C_{23}H_{42}N_8O_4$	(494,7)			
Calc.:	C	55,85	H	8,56	N 22,66
Enc.:		56,00		8,82	22,70

25 El mismo compuesto se obtiene de manera análoga también a partir de la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/7pirimidina por calentamiento durante



2 horas con 2-hidroxietil-2'-metoxietilamina a aproximadamente 200°C.

Ejemplo 18.

5 4,8-bis(dietilamino)-2-(2',3'-dihidroxipropil-2"-metoxietilamino)-6-(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4,8-bis(dietilamino)-6-(2'-hidroxietil-2"-metoxietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina y 2,3-dihidroxipropil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 17. Tras purificación sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente : acetona/benceno = 1/1), el rendimiento es de 58% de la teoría, p. de f. 67-70°C.

10

Ejemplo 19.

15 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-3"-metoxipropilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina y 2-hidroxietil-3'-metoxipropilamina análogamente al Ejemplo 4. Tras recristalización en benceno/éter de petróleo = 1/2, rendimiento: 79% de la teoría, p. de f. 82-84°C.

20

Ejemplo 20.

2,6-bis(3'-etoxipropil-2"-hidroxietilamino)-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietilamino)-pirimido/5,4-d/pirimidina y 3-etoxipropil-2'-hidroxietil-

25



etilamina análogamente al Ejemplo 4 (tiempo de reacción 6 horas). Tras recristalización en ciclohexano/acetato de etilo = 3/1, rendimiento 71% de la teoría, p. de f.: 77-79°C.

Ejemplo 21.

5 4,8-bis(dietilamino)-2,6-bis(2'-hidroxietil-3"-isopropoxipropilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dietil amino)-pirimido/5,4-d7pirimidina y 2-hidroxietil-3'-isopropoxipropilamina análogamente al Ejemplo 20. Tras purificación sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente : benceno/acetona = 3/1) el rendimiento es de 49% de la teoría; resina, valor Rf : 0,6 (lámina terminada de cromatografía en capa delgada, gel de sílice F. Macherey Nagel, agente eluyente : benceno/acetona = 3/1).

15

Ejemplo 22.

2,6-bis(2',3'-dihidroxi-propil-2"-metoxietilamino)+4,8-bis-(dipropilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4,8-bis(dipropilamino)-pirimido/5,4-d7pirimidina y 2,3-dihidroxi-propil-2'-metoxietilamina análogamente al Ejemplo 14. Rendimiento: 75% de la teoría; p. de f. 88-91°C. (en acetato de etilo/éter de petróleo = 1/4).

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de Enero de 1.973, bajo el N° P 23 00 661.3, se acoge a los beneficios del artículo

25



51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

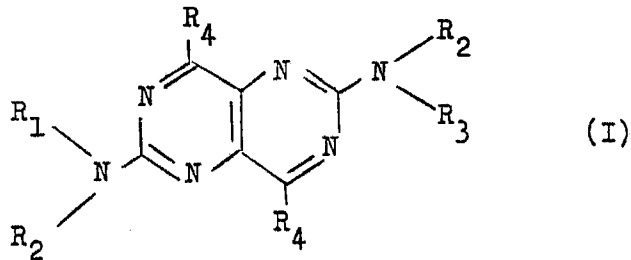
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirimidó[5,4-d]pirimidinas de la fórmula general I,

15



20

en la que R₁ significa un radical alcohilo con 2 ó 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con un radical alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono; R₂ significa un radical hidroxialcohilo con 2 a 4 átomos de carbono o un radical dihidroxialcohilo con 3 átomos de carbono; R₃ significa un radical alcohilo con 2 ó 3 átomos de carbono sustituido con un radi

25

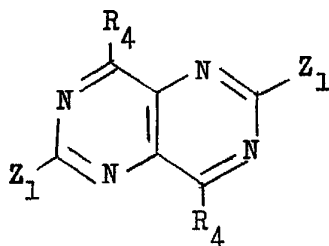
24.12.73

27



cal alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo hidro-
xilo; y R₄ significa un radical dialcoholamino, pudiendo
contener cada radical alcoholilo de 2 a 4 átomos de carbono,
el grupo dialilamino, un anillo piperidino o hexametilenni-
no; así como de sus sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracte-
rizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmu-
la general IIa,

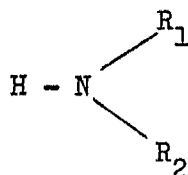
10



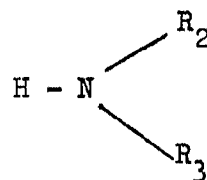
(IIa)

15

con una amina de la fórmula general III,



o

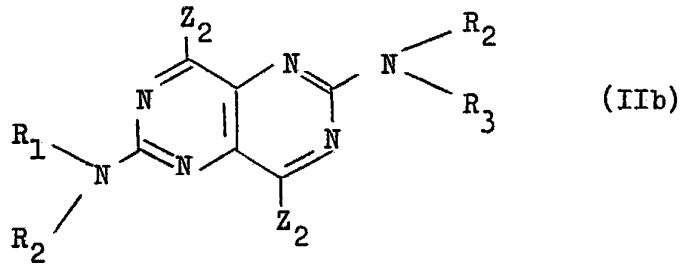


(III)

20

o un compuesto de la fórmula general IIB,

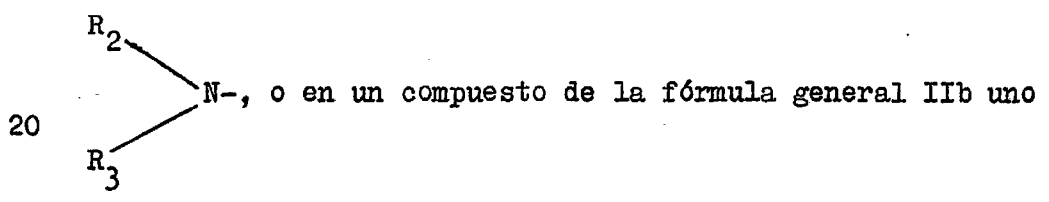
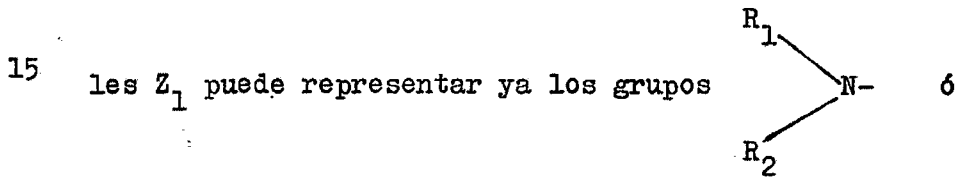
24.12.73



con una amina de la fórmula general IV,



en las que R_1 hasta R_4 son como se han definido inicialmente, Z_1 y Z_2 representan radicales intercambiables, en donde en un compuesto de la fórmula general IIa uno de los radica



de los radicales Z_1 puede representar el grupo R_4 , a temperaturas elevadas, y a continuación, en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I obtenido es transformado en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles

25

24.12.73



con un ácido orgánico o inorgánico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatu-
ras entre 100 y 250°C, pero preferiblemente a temperaturas
entre 150 y 200°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
un disolvente.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª,
2ª y 3ª, caracterizado porque Z_1 representa un átomo de clo-
ro, el grupo clorosulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo
o fenilsulfonilo.

15 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª,
2ª y 3ª, caracterizado porque Z_2 representa el grupo metil-
tio, feniltio o benciltio.

6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
pirimido[5,4-d]pirimidinas.

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



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

Madrid,

P.A.

27 de 1973
Alm...
Por Res...

24.12.73
AMC/