

19



P.- 58.155

Case 5/603

429366

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D;AGIK

Para solicitar: PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de: Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

Entidad: alemana

Establecida en: D-7950 Biberach an der Riss,  
República Federal Alemana

Por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRI-  
MIDINAS"

(Clase Internacional C07d)

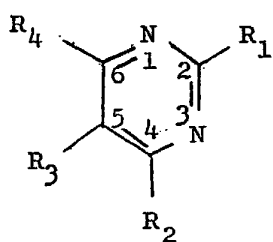
6.8.74

- 1 -



Objeto de la presente solicitud son nuevas pirimidinas de la fórmula general I

5



(I)

10

en la que

15

$R_1$  significa un radical alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino o 1,1-dióxidotiomorfolino, o un radical piperazino, que en la posición 4 puede estar sustituido con un radical alcanilo o alquenoilo de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo metoxi, carboxilo o acetilo, con un radical aminocarbonilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o con un radical metoximetilo, o bien con un radical piridinoilo, saliciloilo, furanoilo o alcohol-sulfonilo con 1 a 3 átomos de carbono;

20

25

$R_2$  significa un grupo morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino o 1,1-dióxidotiomorfolino o un radical piperazino, que en posición 4 puede estar sustituido con un radical alcanilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente



23

sustituído con un grupo acetilo;

R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, un grupo nitro, ciano, formilo o acetilo; y

R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, un grupo ciano o un radical amino, que está sustituido con un radical ciclohexilo, con un radical fenilo eventualmente sustituido con un átomo de cloro, un grupo carboxilo o carbometoxi, o con un radical piridilo, un radical carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o mercapto eventualmente sustituido con un radical alilo o con un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, o el grupo 1-óxidotiromorfolino, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos; y procedimientos para su preparación.

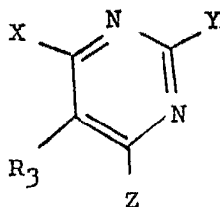
Los compuestos de la fórmula general I antedicha poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antitrombótico, en parte sin influencia sobre la presión sanguínea. Especialmente, los compuestos acilados en el átomo de nitrógeno del anillo piperazino no poseen ningún efecto sobre la presión sanguínea.



Pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

5



(II)

10

en la que R<sub>3</sub> es como se ha definido al comienzo, uno o dos de los radicales X, Y y/o Z representan un grupo activo y los restantes radicales poseen los significados mencionados al comienzo para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub>, con un compuesto de la fórmula general III,

15

H - A

20

(III)

en la que A posee los significados mencionados al comienzo para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y/o R<sub>4</sub>.

25

Para el grupo activo arriba mencionado entra en consideración como significado especialmente el de un



5 átomo de halógeno, tal como el átomo de cloro o de brome, el de un grupo hidroxilo, mercapto o ácido sulfónico, el de un radical hidroxilo, mercapto, sulfinilo o sulfonilo sustituido con un radical alcoholo, aralcoholo o arilo, tal como el grupo metoxi, etoxi, fenoxi, metiltio, benciltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo.

10 La reacción, dependiendo de la capacidad para reaccionar del radical intercambiable o del grupo activo, se puede llevar a cabo a temperaturas entre -20 y + 250°C eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos y convenientemente en un disolvente tal como dioxano, acetona, glicoldimetiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, o en un exceso de una amina de la fórmula general III utilizada. La reacción se puede llevar a cabo, 15 no obstante, también sin disolvente.

20 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_4$  representan un grupo piperazino libre en posición 4, puede ser ventajoso además que el grupo imino en un compuesto de la fórmula general II y/o un grupo imino en una correspondiente amina sustituida de la fórmula general III sea protegido durante la reacción mediante un grupo protector usual, por ejemplo por medio de un radical acilo tal como el radical carboetoxi, formilo, acetilo o benzoilo. Este radical protector puede ser separado de nuevo a continuación, por 25



ejemplo por hidrólisis en presencia de un ácido o una base y a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La separación de un radical acilo en el caso de compuestos de S-óxido se efectúa no obstante de modo preferible por hidrólisis en presencia de una base, por ejemplo en presencia de hidróxido de potasio.

Si de acuerdo con el procedimiento de la presente solicitud se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo tiomorfolino, éste puede ser transformado por oxidación en el correspondiente compuesto de S-óxido o de S,S-dióxido, si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que el grupo imino del radical piperazino está sustituido con un radical acilo o aminocarbonilo, éste puede ser transformado por hidrólisis en el correspondiente compuesto de piperazina no sustituido en posición 4 de la fórmula general I, o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo imino libre, éste puede ser transformado por acilación o carbamóilación en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, éste puede ser transformado mediante nitración en el correspondiente compuesto nitrado de la fórmula general I.



La oxidación, que en caso deseado sigue a continuación, se efectúa convenientemente con un agente oxidante usual tal como peróxido de hidrógeno, ácido peracético, metaperyodato de sodio o permanganato de potasio, ventajosamente en un disolvente, por ejemplo en ácido acético glacial, y preferiblemente a temperaturas entre 0 y 80°C. Por ejemplo, si la oxidación se lleva a cabo mediante peróxido de hidrógeno, ácido peracético o metaperyodato de sodio, se obtiene preferiblemente un compuesto de S-óxido de la fórmula general I, pero si se lleva a cabo la oxidación mediante permanganato de potasio, se obtiene preferiblemente un compuesto de S,S-dióxido de la fórmula general I.

La hidrólisis, que en caso deseado sigue a continuación, se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o de un ácido tal como ácido clorhídrico, preferiblemente en un disolvente tal como agua, etanol, isopropanol o agua/etanol y preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre 80 y 100°C.

La acilación, que en caso deseado sigue a continuación, se lleva a cabo preferiblemente con un ácido carboxílico correspondiente en presencia de un agente substractor de agua tal como N,N-diciclohexil-carbodiimida,



cloruro de tionilo o con un derivado capaz de reaccionar del correspondiente ácido carboxílico, por ejemplo con su halogenuro, anhídrido, éster o anhídrido mixto, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietilamina o piridina, convenientemente en un disolvente tal como éter, dioxano, benceno o piridina y preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

5

La nitración, que en caso deseado sigue a continuación, se lleva a cabo con un agente de nitración tal como ácido sulfúrico/ácido nítrico o ácido nítrico a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 50 y 80°C.

10

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos (véanse los Ejemplos):

15

En este caso, a partir de una etapa previa, en la cual están unidos con el núcleo de pirimidina varios grupos intercambiables, por reacción con un compuesto de la fórmula general III, se obtiene un compuesto de la fórmula general I con solamente uno o dos grupos intercambiables. Por otro lado, también es posible, en un compuesto de la fórmula general II modificar posteriormente los radicales X, Y y/o Z que no significan ningún grupo intercambiable, por ejemplo oxidar posteriormente una tiomor-

20

25



folino-pirimidina, desacilar posteriormente un grupo formilpiperazino, o alcoholizar un grupo tio. También el intercambio de un grupo intercambiable por un grupo intercambiable todavía más capaz de reaccionar es un camino para preparar sustancias de partida de la fórmula general II.

5

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado en sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles. Como ácidos se han mostrado apropiados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

10

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibitorio muy intenso sobre la aglomeración y adhesividad de trombocitos.

15

El efecto inhibitorio sobre la aglomeración de trombocitos puede ser comprobado, por ejemplo, según el método de Born y Cross, (J. Physiol 170, 397 (1974) o K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965), y el efecto sobre la adhesividad puede ser comprobado 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 Membranper-

20

25



meabilität von Erythrozyten und Thrombozyten (Primer Simposio Internacional sobre Metabolismo y Permeabilidad de las Membranas de Eritrocitos y Trombocitos), Viena 1969; Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

5

Por ejemplo, los siguientes compuestos fueron investigados de acuerdo con el método de Born y Morris:

A = 6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina,

10

B = 6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina,

C = 5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-pirimidin-carbonitrilo,

D = 6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina,

15

E = 5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-6-isopropoxipirimidina,

F = 6-sec.-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-pirimidina,

20

G = 6-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-formilpiperazino-pirimidina, y

H = 6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-acetacetilpiperazino-pirimidina.

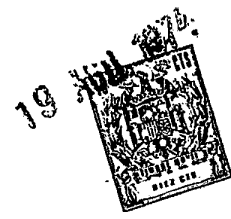
25

1.- Determinación de la aglomeración de trombocitos de acuerdo con Morris



Para la determinación del efecto inhibitorio de las sustancias a investigar sobre la aglomeración de trombocitos se incorporan con pipeta en cada caso 1 ml de sangre humana en pequeños tubitos de ensayo y la sustancia a ensayar hasta una concentración final de  $5 \times 10^{-5}$  moles/litro o  $1 \times 10^{-5}$  moles/litro. Los tubitos son incubados durante 10 minutos a 37°C. A la mitad de los tubitos se añaden sendas porciones de 1 g de perlas o glóbulos de vidrio (glóbulos de vidrio para cromatografía gaseosa 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 por la duración de 1 minuto. De esta manera se produce un buen contacto de los glóbulos 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, con lo que se efectúa una satisfactoria sedimentación de los eritrocitos. Del plasma sobrenadante se retiran entonces 0,01 ml, se diluyen con solución de Celloskop 1:8.000 y se recuentan las plaquetas en el Celloskop. Se determina la disminución porcentual de la "pegajosidad" bajo la influencia de la sustancia (en comparación con tubitos sin glóbulos de vidrio) (valores promedios de 4 a 6 ensayos).

25 2.- Determinación de la aglomeración de trombocitos de



acuerdo con Born y Cross.

La aglomeración de trombocitos fue medida en el plasma rico en plaquetas de personas sanas a ensayar. En este caso se midió fotométricamente y se registró el transcurso de la disminución de la densidad óptica tras añadir adenosin-difosfato (ADP). A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidad se obtuvieron conclusiones acerca de la velocidad de aglomeración. El punto de la curva, en el cual se presentaba la mayor permeabilidad a la luz, sirvió para calcular la "densidad óptica". Las dosis de ADP fueron escogidas lo más pequeñas que fue posible, pero no obstante de manera tal que resultase una aglomeración irreversible. Antes de la adición de ADP el plasma fue incubado a 37°C en cada caso durante 10 minutos con diferentes cantidades de la sustancia a investigar,

3. La toxicidad aguda de las sustancias fue calculada con ratones (tiempo de observación 14 días) en parte a título orientativo, o la  $DL_{50}$  fue calculada a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:



Sustancia	Ensayo de Morris % de inhibición con 10 $\mu$ moles/l	Ensayo de Born (ADP) CE <sub>50</sub>	DL <sub>50</sub> mg/kg i.v. p.o.	
5	A	92	1,2 x 10 <sup>-8</sup>	160 600
	B	66	3 x 10 <sup>-6</sup>	70 620
	C	92	1,3 x 10 <sup>-7</sup>	101 836
10	D	100	2,5 x 10 <sup>-8</sup>	150 600
	E	69	2 x 10 <sup>-7</sup>	170 500
	F	61	8,5 x 10 <sup>-7</sup>	150 1500
15	G	2	5 x 10 <sup>-5</sup>	> 1000
	H	11 <sup>†</sup>	10 <sup>-4</sup>	> 1000

20 † concentración: 30  $\mu$  moles/l.

Ensayo de Born: Valores numéricos en moles/litro. CE<sub>50</sub> es la concentración, en la que se proporciona una modificación de 50% de la "densidad óptica".

25 Para la administración farmacéutica los compuestos de la fórmula general I y sus sales, eventualmente en



combinación con otras sustancias activas, pueden ser in-  
corporados de acuerdo con métodos en sí conocidos en los  
preparados farmacéuticos usuales tales como grageas, ta-  
bletas, supositorios o soluciones. La dosis individual  
5 es en este caso, para adultos, de 10 a 500 mg, preferible-  
mente de 20 a 150 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el in-  
vento con mayor detalle:

Ejemplos para la preparación de las sustancias  
10 de partida:

Ejemplo A.

2-carboetoxipiperazino-4-cloro-6-aminopirimidina

15 29,0 g de 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (H.  
Bretschneider y otros, Monatsh. f. Chemie, 92, 132 (1961))  
son suspendidos en 150 ml de dioxano, calentados a 80°C y  
mezclados con 60,2 g de N-carboetoxi-piperazina. Se man-  
tiene durante 40 minutos a esta temperatura, se vierte en  
20 500 ml de agua y se enfría con agitación en baño de hielo.  
El producto que primero precipita en forma oleosa, crista-  
liza tras alrededor de 15 minutos. Se filtra con succión  
y se recristaliza en 300 ml de metanol.

25 Rendimiento: 28,8 g (57,3% de la teoría),  
punto de fusión: 163-166°C.



Ejemplo B:

2-carboetoxipiperazino-4,6-dicloro-pirimidina

5 79,0 g de ácido 2-metiltiobarbitúrico (Koppel, Springer y Robins, J. Org. Chem. 26, 792-803 (1961)) son calentados a 120°C durante 3 horas con 94 g de carboetoxipiperazina en 100 ml de dimetilformamida, desprendiéndose metilmercaptano. Después de ello se enfría, se diluye con agua y se agita, hasta que se obtienen cristales  
10 de 2-carboetoxi-4,6-dihidroxi-pirimidina.

Rendimiento: 68,6 g (51,4 % de la teoría).

13,4 g del producto bruto así obtenido son calentados a ebullición durante 1,5 horas con 92 ml de oxidloruro de fósforo y a continuación son concentrados hasta sequedad. El residuo se descompone sobre hielo. Se filtra con succión, se seca y luego se pone en ebullición a reflujo luego durante 4 horas en etanol, con el fin de transformar la 2-clorocarbonilpiperazino-4,6-dicloropirimidina conjuntamente formada de modo completo en 2-carboetoxipiperazino-4,6-dicloropirimidina (control por cromatografía en capa delgada (placa de gel de sílice, agente eluyente n-pentano/acetato de etilo 7:3)).  
15  
20

Después de concentrar la solución alcohólica se obtienen cristales de color blanco.

25 Rendimiento: 37,9 g (49,9 % de la teoría),



19 100 10

punto de fusión: 136-143°C.

Ejemplo C.

5 4-tiomorfolino-2,6-dicloro-pirimidina

275 g de 2,4,6-tricloropirimidina son disueltos en 1,8 litros de acetona y se vierten lentamente con agitación en una mezcla de 250,3 g de trietilamina con 170,5 g de tiomorfolina en 0,7 litros de acetona, de modo tal que la temperatura no suba por encima de 40°C, después de ello se continúa agitando durante 45 minutos más, volviendo la temperatura a 30°C.

El clorhidrato de trietilamina precipitado se filtra con succión, se lava posteriormente con acetona y el producto filtrado se concentra por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo de evaporación es recristalizado en 2,3 litros de etanol; esto proporciona 222,7 g. de cristales blancos de 2,6-dicloro-4-tiomorfolino-pirimidina, que son recristalizados todavía una vez más a partir de 2,2 litros de etanol. Se obtiene una primera fracción de 196,5 g de cristales puramente blancos a partir de las aguas madres concentradas resultan 17,9 g más.

Rendimiento: 214,4 g (57,1 % de la teoría);

punto de fusión: 118-121,5°C.

25



Ejemplo D

2-tiomorfolino-4,6-dicloro-pirimidina

5 A partir de las aguas madres de la primera cris-  
talización en el ejemplo C se puede recuperar cuantitati-  
vamente el isómero 2-tiomorfolino-4,6-dicloropirimidina  
conjuntamente formado, mediante cromatografía en columna  
del residuo de concentración por evaporación (gel de sílice  
de 0,2 - 0,5 mm de granulación (Woelm), agente eluyen-  
10 te tolueno; proporción de aplicación de sustancia a gel  
de sílice = 1:10).

Las primeras fracciones contienen la totalidad  
de la sustancia.

15 Rendimiento: 79,0 g (21,0 % de la teoría),  
punto de fusión: 79,5 - 81,5°C.

Ejemplo E.

20 2-formilpiperazino-4-(1-6xido-tiomorfolino)-5-nitro-6-clo-  
ro-pirimidina

100 g de 2-formilpiperazino-4-tiomorfolino-6-clo-  
ro-pirimidina (punto de fusión: 195-198°C) se incorporan  
con agitación en porciones en 570 ml de ácido sulfúrico  
concentrado; mediante eventual enfriamiento se mantiene  
25 la temperatura en alrededor de 20°C. Se continúa agitando

19 Ago. 1974



5 hasta la total disolución de la sustancia, durante alrededor de 30 a 40 minutos. Luego se enfría a 0°C y se añaden gota a gota con lentitud 115 ml de ácido nítrico fumante; la temperatura se mantiene en aproximadamente 5°C mediante buen enfriamiento externo. Una vez terminada la adición gota a gota se continúa agitando durante 20 minutos más y se incorpora luego con agitación la solución de reacción amarilla y fría en alrededor de 3 litros de hielo desmenuzado. De este modo precipita un producto amarillo y pastoso. Se extrae una vez con 1,2 litros y luego 10 todavía dos veces más cada vez con 0,7 litros de cloroformo, los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se evapora en el evaporador rotatorio. El residuo resinoso y amarillo se recoge en 1,1 litros de etanol caliente, se enfría lentamente a 25-30°C y se mezcla con cristales de inoculación. Se continúa agitando durante una hora 15 más a la temperatura ambiente y luego se enfría para completar la cristalización con hielo/agua.

20 Después de 20 minutos más a una temperatura de alrededor de 5°C se filtra con succión, se lava ulteriormente con etanol frío y se seca en el desecador sobre ácido sulfúrico.

Rendimiento: 104 g (87,74 % de la teoría), punto de fusión: 176-178°C.

25 De manera análoga se preparó:

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina





19

5 hexilamino-pirimidina se disuelven en 30 ml de acetona,  
se agrega a esto una solución de 1,38 g de carbonato de  
potasio en 1,5 ml de agua, y se mezcla con una solución  
de 1,2 g de tiomorfolina en 10 ml de acetona. Se agita  
bien a la temperatura ambiente, precipitando después de  
corto tiempo un precipitado cristalino voluminoso, que  
es aumentado aún más mediante adición de agua. Se filtra  
con succión y se recrystaliza en isopropanol la 2-metil-  
10 mercapto-4-tiomorfolino-5-nitro-6-ciclohexilamino-piri-  
midina.

Rendimiento: 2,3 g (62% de la teoría),  
punto de fusión: 145-146°C.

Ejemplo G

15

2-(1-óxido-tiomorfolino)-4-formilpiperazino-5-nitro-6-cloro-pirimidina

20

Preparado de manera análoga al Ejemplo E a partir de 2-tiomorfolino-4-formil-piperazino-6-cloro-pirimidina con una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado.

Rendimiento: 89,4% de la teoría,  
punto de fusión: 129-133°C.

25



19 1970

Ejemplo H

2-tiomorfolino-4-cloro-pirimidina

y

5

4-tiomorfolino-2-cloro-pirimidina

8,0 g (0,054 moles) de 2,4-dicloro-pirimidina en 1330 cm<sup>3</sup> de acetona fueron mezclados gota a gota a -35°C con agitación con una solución de 6,1 g (0,059 moles) de tiomorfolina en 15 cm<sup>3</sup> de agua y con una solución de 8,1 g (0,059 moles) de carbonato de potasio en 15 cm<sup>3</sup> de agua.

10

15

Se continúa agitando durante 2,5 horas más a la temperatura ambiente, se evapora en vacío la acetona, se recoge el residuo en agua, se le seca y se le cromatografía sobre 250 g de gel de sílice (etapa de actividad I, tamaño de granos 0,05 a 0,2 mm) con benceno/acetato de etilo = 5:1.

20

La sustancia con elevado valor RF es 2-tiomorfolino-4-cloro-pirimidina de punto de fusión 64-65°C (en isopropanol), rendimiento: 0,7 g (6 % de la teoría).

La sustancia con valor RF más bajo es 4-tiomorfolino-2-cloro-pirimidina de punto de fusión 106-108°C (en isopropanol), rendimiento: 8,9 g (77% de la teoría).

25

De manera análoga se prepararon:



a) 5-ciano-2,6-dicloro-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 180°C, rendimiento: 41,7 % de la teoría) y

5-ciano-4,6-dicloro-2-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 99°C, rendimiento: 4,5 % de la teoría),

5 a partir de 5-ciano-2,4,6-tricloro-pirimidina y tiomorfolina.

b) 5-ciano-2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina (punto de fusión: 117°C, rendimiento: 29,4 % de la teoría); y

10 5-ciano-4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (punto de fusión: 156°C, rendimiento: 10% de la teoría)

a partir de 5-ciano-2,4,6-tricloro-pirimidina y metanol (tiempo de reacción: 20 horas, temperatura de reacción: 65°C, sin carbonato de potasio).

15 Ejemplo I.

6-etoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina

24 g (0,1 moles) de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina (preparada de acuerdo con Brown, Jacobsen, J. chem. Soc. 1965, 3776) son suspendidos en 200 ml de etanol a 0°C. A esta suspensión se añade gota a gota con agitación a 0°C en el espacio de 20 minutos una solución de etilato de sodio preparada a partir de 2,35 g (0,102 átomos-gramo) de sodio y 80 ml de etanol, y después de haber terminado la adición se continúa agitando

20

25



durante 45 minutos a 0°C.

La mezcla de reacción es añadida luego a 700 g de hielo desmenuzado, los cristales amarillos separados son filtrados con succión, secados y recristalizado en bencina (punto de ebullición: 60-100°C).

Rendimiento: 20,8 g (83,5 % de la teoría)

Punto de fusión: 83-85,5°C.

De igual manera, por reacción de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y los correspondientes alcoholatos de sodio, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 4-cloro-6-metoxi-2-metiltio-5-nitro-pirimidina; punto de fusión: 77,5-79,5°C (en bencina):

b) 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina; aceite RF = 0,4, gel de sílice; benceno/bencina 1:1.

c) 4-cloro-6-isopropoxi-2-metiltio-5-nitro-pirimidina; punto de fusión 55-57°C (bencina);

d) 6-aliloxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina, punto de fusión: 51-52°C, p. de eb. 0,2 : 145-148°C.

e) 6-n-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina; aceite, RF = 0,45; gel de sílice; benceno/bencina 1:1;

f) 6-sec.-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina; aceite RF = 0,45, gel de sílice; bencina/aceta-



to de etilo = 1:1;

g) 4-cloro-2-metiltio-6-neopentiloxi-5-nitro-  
-pirimidina; p. de eb. 0,01 : 98 - 103°C.

5

Ejemplo J.

6-etoxi-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-piri-  
midina

10

15 g (0,06 moles) de 6-etoxi-4-cloro-2-metiltio-  
5-nitro-pirimidina son suspendidos juntamente con 5 g de  
carbonato de potasio en 150 ml de etanol, son mezclados  
con la solución de 7,8 g (0,066 moles) de tiomorfolin-1-  
óxido en 100 ml de etanol y son calentados a 60°C a reflu-  
jo durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción es verti-  
da sobre hielo/agua. Los cristales amarillos, que se sepa-  
ran de este modo, son filtrados con succión, secados y re-  
cristalizados en acetato de etilo con adición de carbón  
activo.

15

20

Rendimiento: 17,7 g (88,5 % de la teoría),  
punto de fusión: 160-162°C.

De igual manera se prepararon los siguientes  
compuestos:

25

a) 6-etoxi-2-metiltio-4-tiomorfolino-5-nitro-pirimidina  
a partir de 6-etoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina  
y tiomorfolina. Punto de fusión: 117,5-119,5°C (en aceta-



to de etilo/bencina).

b) 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-  
-pirimidina

5 a partir de 6-etoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina  
y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 160-163°C (en  
acetato de etilo).

c) 6-etoxi-2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-pirimidina

a partir de 6-etoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina  
y morfolina, punto de fusión: 114,5-116°C (en etanol).

10 d) 6-metoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-pirimidina

15 a partir de 4-cloro-6-metoxi-2-metiltio-5-nitro-pirimidi-  
na y tiomorfolin-1-óxido (temperatura de reacción 20°C,  
duración de la reacción 15 horas); punto de fusión: 175-  
177,5°C (en etanol).

e) 6-aliloxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina

20 a partir de 6-aliloxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimi-  
dina y tiomorfolina (temperatura de reacción 20°C; tiem-  
po de reacción 2 horas). Punto de fusión: 89-90,5°C (ben-  
cina, punto de ebullición: 60-80°C).

f) 6-aliloxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-  
nitro-pirimidina

25 a partir de 6-aliloxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimi-  
dina y tiomorfolin-1,1-dióxido (temperatura de reacción  
20°C, tiempo de reacción 2 horas) punto de fusión: 147-149°C  
(bencina, punto de ebullición: 60-80°C/acetato de etilo =  
2:3).



g) 4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina

5 a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 160-162°C (en isopropanol).

h) 2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-n-propoxi-pirimidina

10 a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 146-148°C (en isopropanol).

i) 2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-4-tiomorfolino-pirimidina

15 a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina y tiomorfolina. Punto de fusión: 76-78,5°C (en etanol).

j) 2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina

a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina y morfolina. Punto de fusión: 89-90°C (en isopropanol).

20 k) 4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina

a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 168-170°C (en isopropanol).

25 l) 2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-isopropoxi-



xi-pirimidina

a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 127-129°C (en isopropanol).

5 m) 2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-4-tiomorfolino-pirimidina

a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina y tiomorfolina. Punto de fusión: 97-98,5°C (en bencina).

10 n) 2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina

a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina y morfolina. Punto de fusión: 80-81°C (en bencina).

o) 6-n-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-pirimidina

15 a partir de 6-n-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 128-130°C (en etanol).

p) 6-n-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

20 a partir de 6-n-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 129-130,5°C (en etanol).

q) 6-n-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina

25 a partir de 6-n-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimi-



dina y tiomorfolina. Punto de fusión: 107-109,5°C (en ciclohexano).

5

r) 6-n-butoxi-2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-pirimidina  
a partir de 6-n-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y morfolina. Punto de fusión: 98-100°C (en ciclohexano).

10

s) 6-sec.-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-pirimidina  
a partir de 6-sec.-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 162,5-164,5°C (en etanol).

15

t) 6-sec.-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina  
a partir de 6-sec.-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 121,5-123°C (en etanol).

20

u) 6-sec.-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina  
a partir de 6-sec.-butoxi-4-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y tiomorfolina. Punto de fusión: 87,5-89,5°C (en ciclohexano).

25

v) 2-metiltio-6-neopentoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina  
a partir de 4-cloro-2-metiltio-6-neopentoxi-5-nitro-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 125-127°C



10 100

(en diisopropiléter).

w) 2-metiltio-6-neopentoxi-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimi-  
dina

5 a partir de 4-cloro-2-metiltio-6-neopentoxi-5-nitro-piri-  
midina y tiomorfolina. Punto de fusión: 102-104°C (en eta-  
nol).

Ejemplo K

10 6-cloro-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-piri-  
midina

36 g (0,15 moles) de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-  
nitro-pirimidina son disueltos en 100 ml de acetona. A  
esto se añaden gota a gota, después de enfriamiento a  
15 -50°C, con agitación, 35,7 g (= 0,3 moles) de tiomorfolin-  
1-óxido. Después de agitar ulteriormente durante una hora  
se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se filtra  
con succión el precipitado formado, se seca y se recrís-  
taliza en acetato de etilo. Rendimiento: 80,4% de la teo-  
ría; punto de fusión: 160-162°C.

20

De igual manera se prepararon:

a) 6-cloro-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina

25 a partir de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y  
tiomorfolina (temperatura de reacción: -50°C, tiempo de  
reacción: 80 minutos). Punto de fusión: 138-140°C (benci-



na : acetato de etilo = 2:3).

b) 4-amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina

a partir de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y amoníaco concentrado. Punto de fusión: 176-177,5°C (tetracloruro de carbono).

5

Ejemplo L

6-amino-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

10

3,08 g (0,014 moles) de 4-cloro-6-amino-2-metiltio-5-nitro-pirimidina son disueltos en 50 ml de acetona y mezclados gota a gota con agitación a la temperatura ambiente con una solución de 3,2 g (0,027 moles) de tiomorfolin-1-óxido en 20 ml de acetona. Tras agitar ulteriormente durante 1,5 horas se añade hielo a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado de color amarillo y se le recristaliza en etanol. Rendimiento: 78,2 % de la teoría. Punto de fusión: 239-242°C.

15

20

Ejemplo M

2-(N-carboetoxi-piperazino)-4,6-dihidroxi-5-nitro-piridina

25

100 g (0,493 moles) de 2,4-dihidroxi-2-metiltio-

19 330.



5-nitro-pirimidina (preparada de acuerdo con Brown, Jacob-  
sen J. Chem. Soc. 1965, 3776) son calentados a 120°C du-  
rante 30 minutos, con agitación, junto con 156 g (0,986  
moles) de N-carboetoxipiperazina. La mezcla de reacción  
5 que ha solidificado para formar una masa sólida es recris-  
talizada en etanol sin tratamiento ulterior. Rendimiento:  
140,5 g (91,1% de la teoría). Punto de fusión: 220-224°C.

De manera análoga se preparó:

4,6-dihidroxi-5-nitro-2-tiomorfolino-pirimidina

10 a partir de 4,6-dihidroxi-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y  
tiomorfolina. Punto de fusión: 220-223°C.

Ejemplo N.

15 4,6-dicloro-5-nitro-2-tiomorfolino-pirimidina

En una mezcla de 1.100 ml de oxícloruro de fós-  
foro y 190 ml de dietilanolina se incorporan en porciones  
190 g (0,735 moles) de 2,4-dihidroxi-5-nitro-2-tiomorfo-  
lino-pirimidina, subiendo la temperatura de la mezcla a  
20 60°C.

Se calienta a reflujo durante 3 horas, luego se  
separan por destilación 600 ml de oxícloruro de fósforo  
y se vierte el residuo cuidadosamente sobre hielo. La  
fase acuosa se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo  
25 se seca sobre sulfato de sodio, se trata con carbón



activo y se concentra hasta sequedad. El residuo se recris-  
taliza dos veces en benceno/bencina. Rendimiento: 44 g  
(20,4 % de la teoría). Punto de fusión: 164-165°C.

De manera análoga se preparan:

5 2-(N-carboetoxi-piperazino)-4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina  
a partir de 2-(N-carboetoxi-piperazino)-4,6-dihidroxi-5-  
nitro-pirimidina y oxicloruro de fósforo. Punto de fusión:  
120-121,5°C (en bencina).

10 Ejemplo O.

6-etoxi-4-cloro-5-nitro-2-tiomorfolino-pirimidina

14,8 g (0,05 moles) de 4,6-dicloro-5-nitro-2-tiomor-  
folino-pirimidina son disueltos en una mezcla de 200 ml de  
acetona y 200 ml de dioxano, y la solución es enfriada a  
15 -20°C. A esto se añade gota a gota con agitación a -20°C  
una solución de etilato de sodio preparada a partir de  
1,15 g (0,05 moles) de sodio y 100 ml de etanol. Se conti-  
núa agitando durante una hora a la temperatura ambiente,  
se vierte sobre hielo, se filtra con succión y se recris-  
20 taliza en isopropanol. Rendimiento: 10,3 g (67,5% de la  
teoría), punto de fusión: 149-150°C.

Ejemplo P.

25 2-(N-carboetoxi-piperazino)-6-cloro-4-tiomorfolino-piri-  
midina



7,0 g (0,02 moles) de 2-(N-carboetoxi-piperazi-  
no)-4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina son disueltos en 100  
ml de acetona y mezclados gota a gota a +40°C primero  
con una solución de 5 g de carbonato de potasio y luego,  
5 con agitación, con una solución de 2,1 g (0,02 moles) de  
tiomorfolina en 30 ml de acetona. Después de agitar ulte-  
riormente durante dos horas a -40°C se continuó agitando  
durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. Se mezcla  
luego con hielo, se filtra con succión el precipitado,  
10 se seca y se recristaliza en bencina/acetato de etilo.  
Rendimiento: 5,3 g (64,7% de la teoría); punto de fusión:  
134,5-136,5°C.

Ejemplo 9

15

6-etoxi-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina

20

25

9 g (0,03 moles) de 6-cloro-2-(N-formil-pipera-  
zino)-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 198-201°C)  
se añaden a una solución de etilato de sodio preparada a  
partir de 2,3 g (0,1 moles) de sodio y 150 ml de etanol y  
se calienta la mezcla en autoclave durante 2 horas a 220°C.  
Después del enfriamiento se vierte la mezcla de reacción  
sobre agua, se extrae con cloroformo, la fase en clorofor-  
mo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta se-



19

5 quedad. El residuo es purificado por cromatografía en columna (sorbente : gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2 - 0,5 mm, Merck; agente eluyente : cloroformo/metanol = 9:1). Las fracciones homogéneas son reunidas y concentradas por evaporación. Rendimiento: 6,8 g (72,7 % de la teoría).

Ejemplo R.

10

5-carbamoil-2,4,6-tri-hidroxi-pirimidina

Preparada (véase H. C. Scarborough, W. A. Gould, J. Org. Chem. 26, 3720 (1961)) a partir de ácido barbitúrico y urea (3 horas a 160°C). Punto de fusión: 350°C, rendimiento: 87,7% de la teoría.

15

De manera análoga se preparó:

5-carbamoil-4,6-di-hidroxi-2-tio-pirimidina

a partir de ácido tiobarbitúrico y urea (3 horas a 170°C). Punto de fusión: 350°C.

20

Ejemplo S.

5-carbamoil-4,6-dihidroxi-2-metiltio-pirimidina

25

5,6 g (0,03 moles) de 5-carbamoil-4,6-dihidroxi-2-tio-pirimidina son añadidos a una solución de 4,2 g (0,105 moles) de hidróxido de sodio en 150 ml de agua y



5 se mezclan con agitación a la temperatura ambiente con 4,7 g (0,033 moles) de yoduro de metilo. Tras agitar ulteriormente durante tres horas la mezcla de reacción se acidifica, el producto precipitado se filtra con succión y se recristaliza en dioxano. Punto de fusión: 360°C, rendimiento 1 g (16,6% de la teoría).

Ejemplo T.

10 5-ciano-2,4,6-tricloro-pirimidina

Preparada (véase C. A. 62, 7775 (1965)) a partir de 5-carbamoil-2,4,6-trihidroxi-pirimidina, oxocloruro de fósforo y dimetilánilina (18 horas a 100°C). Punto de fusión: 123°C (bencina; punto de ebullición 100-140°C), rendimiento: 65% de la teoría.

15 De manera análoga se preparó:

5-ciano-4,6-dicloro-2-metiltio-pirimidina

20 a partir de 5-carbamoil-4,6-dihidroxi-2-metiltio-pirimidina y oxocloruro de fósforo/dietilánilina (reflujo durante 4 horas). Punto de fusión: 107°C (bencina).

Ejemplo U.

25 4,6-dihidroxi-5-formil-2-metiltio-pirimidina

Preparada a partir de 4,6-dihidroxi-5-formil-2-



10      tio-pirimidina en solución acuoso-alcalina y yoduro de  
metilo por agitación durante 4 horas a 0°C. Rendimiento:  
97,8 % de la teoría. Punto de fusión: >250°C.

5      Ejemplo V.

4,6-dicloro-5-diclorometil-2-metiltio-pirimidina

10      121 g (0,58 moles) de 4,6-dihidroxi-5-formil-2-  
metiltio-pirimidina son mezclados cuidadosamente con 600  
ml de oxiclорuro de fósforo, iniciándose una vigorosa reac-  
ción, después de cuyo cese se añaden 80 ml de dietilanili-  
na. Se calienta durante 6 horas a reflujo, se separa el  
oxiclорuro de fósforo en exceso por destilación en vacío,  
se mezcla el residuo cuidadosamente con hielo y se extrae  
15      con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada, secada  
y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo se re-  
cristaliza con adición de carbón activo en bencina. Punto  
de fusión: 66°C, rendimiento: 70 g (43,3 % de la teoría).

20      Ejemplo W.

6-etoxi-5-formil-2-metiltio-4-tiomorfolino-pirimidina

25      Una solución de 11,4 g (0,041 moles) de 4,6-di-  
cloro-5-diclorometil-2-metiltio-pirimidina en 100 ml de  
etanol es mezclada, gota a gota con agitación y enfriamien-



to con hielo, con una solución de etilato de sodio preparada a partir de 0,95 g (0,041 moles) de sodio y 50 ml de etanol. Después de agitar ulteriormente durante una hora la mezcla de reacción es mezclada con agua y extraída con cloroformo. Después de la eliminación del cloroformo se recoge con dioxano, se mezcla, agitando y enfriando, con 31 g (0,3 moles) de tiomorfolina y se deja reposar a 20°C durante la noche. Después de diluir con agua se extrae la mezcla con cloroformo, la fase en cloroformo se lava, se seca, y se elimina el cloroformo. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sorbente : gel de sílice para cromatografía en columna 0,2 - 0,5 mm, Merck : agente eluyente: bencina/acetato de etilo = 5:1). Las fracciones homogéneas son concentradas hasta sequedad y el residuo es recristalizado en bencina. Punto de fusión: 101°C : rendimiento: 5,6 g (45,6 % de la teoría).

Calc.	C 48,14	H 5,72	N 14,03
Enc.	48,45	5,82	13,78

20

De manera análoga se preparó:

6-etoxi-5-formil-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

25

A partir de 4,6-di-cloro-5-diclorometil-2-metiltio-pirimidina, etilato de sodio y tiomorfolín-1-óxido.



Punto de fusión: 163°C (en acetato de etilo/dioxano).

Ejemplo X

5            5-carboetoxi-2,4-dihidroxi-pirimidina

Preparada a partir de éster de ácido etoximetil-  
lenmalónico y urea. Punto de fusión: 241-243°C.

De manera análoga se prepararon los siguientes  
compuestos:

10           a) 5-carboetoxi-4-hidroxi-2-morfolino-pirimidina

a partir de éster de ácido etoximetilenmalónico y morfoli-  
no-guanidina. Punto de fusión : 164-166°C (en etanol).

b) 5-carboetoxi-4-hidroxi-2-tiomorfolino-pirimidina

A partir de éster de ácido etoximetilenmalónico y tiomor-  
folino-guanidina. Punto de fusión: 163-165°C (en etanol).

15

Ejemplo Y

5-carboetoxi-2-cloro-4-tiomorfolino-pirimidina

20

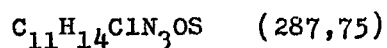
4 g (0,018 moles) de 5-carboetoxi-2,4-dicloro-  
-pirimidina (preparada de acuerdo con A. Dornow, G. Petsch,  
Liebigs Ann. Chem. 588, 45-61 (1954)) son disueltos en 70  
ml de etanol enfriado con hielo y se mezclan con agitación  
a 0°C con una solución de 4,1 g (0,036 moles) de tiomorfo-  
lina. La papilla cristalina espesa que resulta en este ca-

25



so es vertida, después de agitar ulteriormente durante 15 minutos, sobre 150 ml de agua. Los cristales formados son filtrados con succión y lavados con agua. Punto de fusión: 70-71°C; rendimiento: 4,8 g (92,3% de la teoría).

5



Calc.: C 45,91 H 4,90 N 14,60

Enc.: 46,10 5,06 14,66

10

De manera análoga se prepararon:

a) 5-carboetoxi-2-cloro-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-pirimidina

15

a partir de 5-carboetoxi-2,4-dicloro-pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 143-147°C (en bencina/acetato de etilo).

b) 5-carboetoxi-2-cloro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

20

a partir de 5-carboetoxi-2,4-dicloro-pirimidina y tiomorfolin-1-óxido. Punto de fusión: 123-126°C (en butanol/ciclohexano).

c) 5-carboetoxi-2-cloro-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-6-metil-pirimidina

25

a partir de 5-carboetoxi-2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (preparada de acuerdo con la receta de A. Dornow, G.



5 Petsch, Liebigs Ann. Chem. 588, 45-61 (1954) a partir de la 5-carboetoxi-2,4-dihidroxi-6-metil-pirimidina obtenida de acuerdo con R. W. Lamon, J. Het. Chem. 6, 261-264 (1969) y oxiclорuro de fósforo/pentacloruro de fósforo) y tiomorfolin-1,1-dióxido. Punto de fusión: 145-148°C.

Ejemplo Z

5-carboetoxi-4-cloro-2-morfolino-pirimidina

10 14,4 g (0,057 moles) de 5-carboetoxi-4-hidroxi-2-morfolino-pirimidina son incorporados en una mezcla de 100 ml de oxiclорuro de fósforo y 7 g de pentacloruro de fósforo y calentados a reflujo durante 20 minutos, resultan-  
15 do una solución transparente. El oxiclорuro de fósforo en exceso es separado por destilación, el residuo es descom-  
puesto cuidadosamente con hielo/agua y es alcalinizado débilmente por adición de bicarbonato de sodio. Los cris-  
tales formados son filtrados con succión y recristaliza-  
dos en etanol. Punto de fusión: 79-80,5°C.

20 De manera análoga se preparó:

5-carboetoxi-4-cloro-2-tiomorfolino-pirimidina

a partir de 5-carboetoxi-4-hidroxi-2-tiomorfolino-pirimi-  
dina y oxiclорuro de fósforo/pentacloruro de fósforo. Pun-  
to de fusión: 81-83°C (en etanol).

25



Ejemplos de la preparación de los productos finales:

Ejemplo 1.

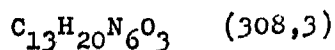
5

6-metil-4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-pirimidina

En una solución enfriada a aproximadamente 5°C de 19,4 g (0,1 moles) de piperazina hexahidratada en 300 ml de acetona/dioxano = 1/1 se incorpora gota a gota con enfriamiento y agitación una solución de 2,6 g (0,01 moles) de 2-cloro-6-metil-4-morfolino-5-nitro-pirimidina (punto de fusión: 127-129°C, obtenida a partir de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitro-pirimidina y morfolina) en 100 ml de acetona/dioxano = 1/1. Después de alrededor de una hora se separan los disolventes por destilación en vacío y el residuo remanente es recogido en alrededor de 100 ml de agua. El producto de reacción es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Rendimiento: 3,0 g (97% de la teoría). Después de disolver y precipitar de nuevo una sola vez en ácido clorhídrico aproximadamente 0,2 N mediante amoníaco 2 N, la 6-metil-4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-pirimidina funde a 143-145°C.

15

20



25

Calc.:	C 50,65	H 6,55	N 27,21
Enc.:	50,70	6,74	27,55

6.8.74



Ejemplo 2.

6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-6-metil-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 106-108°C) y piperazina. Punto de fusión: 141-143°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 3.

10

6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-(1-6xidotiomorfolino)-pirimidina

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-6-metil-5-nitro-4-(1-6xidotiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 147-150°C) y piperazina. Punto de fusión: 176-178°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 4.

20

5-nitro-2-piperazino-4-(1-6xidotiomorfolino)-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-5-nitro-4-(1-6xidotiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 155-157°C) y piperazina. Punto de fusión: 135-145°C.

25



Ejemplo 5.

6-etil-4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 6-etil-2-cloro-4-morfolino-5-nitro-pirimidina (punto de fusión 87-88°C) y piperazina. Punto de fusión: 107-109°C.

Ejemplo 6.

6-etil-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 6-etil-2-cloro-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión 72-73°C) y piperazina. Punto de fusión: 111-113°C.

Ejemplo 7.

6-etil-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 6-etil-2-cloro-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión 137-138°C) y piperazina. Punto de fusión: 176-178°C.

Ejemplo 8.

5-nitro-2-piperazino-6-propil-4-tiomorfolino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir



de 2-cloro-5-nitro-6-propil-4-tiomorfolino-pirimidina (resina) y piperazina. Punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 9.

5

5-nitro-2-piperazino-6-propil-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-5-nitro-6-propil-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirimidina (punto de fusión 108-111°C) y piperazina. Punto de fusión: 208-210°C (en metanol).

10

Ejemplo 10.

15

6-isopropil-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-6-isopropil-5-nitro-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirimidina (punto de fusión: 140-142°C) y piperazina. Punto de fusión: 175-178°C (en metanol).

20

Ejemplo 11.

25

6-ter.-butil-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxidotiomerfolino)-pirimidina.



Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 6-ter.-butil-2-cloro-5-nitro-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 155-157°C) y piperazina. Punto de fusión: 185-188°C (en metanol).

5 Ejemplo 12.

2-(N-carboetoxipiperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina.

10 Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-6-metil-5-nitro-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 147-150°C) y N-carboetoxipiperazina. Punto de fusión: 150-152°C (en acetato de etilo).

15 Ejemplo 13.

2-(N-formilpiperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina.

20 Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-6-metil-5-nitro-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 147-150°C) y N-formil-piperazina. Punto de fusión: 202-204°C (en acetato de etilo).

25 Ejemplo 14.

4-(N-formilpiperazino)-6-metil-5-nitro-2-(1-6xidotiormorfo-



lino)-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-4-(N-formil-piperazino)-6-metil-5-nitro-pirimidina (punto de fusión: 163-165°C) y tiomorfolin-1-óxido.  
5 Punto de fusión: 155-158°C (en agua).

Ejemplo 15.

6-metil-5-nitro-4-piperazino-2-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina

10

Preparada a partir de 4-(N-formilpiperazino)-6-metil-5-nitro-2-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 155-158°C) por puesta en ebullición a reflujo durante varias horas con hidróxido de sodio en metanol.  
15 Punto de fusión: 177-180°C (en agua).

Ejemplo 16.

Ester metílico de ácido 5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidincarboxílico.

20

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de éster metílico de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidincarboxílico, (punto de fusión 164-165°C) y piperazina. Punto de fusión: 196-198°C, con descomposición (en metanol).  
25



Ejemplo 17.

Ester etílico de ácido 5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxidoti-  
morfolino)-6-pirimidin-carboxílico.

5                   Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir  
de éster etílico de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(1-óxidoti-  
morfolino)-6-pirimidincarboxílico (punto de fusión 128-  
130°C) y piperazina. Punto de fusión: 173-175°C.

10                   Ejemplo 18.

5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-6-pirimidin-  
-carbonitrilo

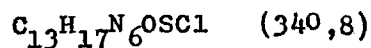
15                   En una solución de 19,4 g (0,1 moles) de piper-  
zina hexahidratada en 100 ml de dioxano se incorporan len-  
tamente 5,8 g (0,02 moles) de 2,5-dicloro-4-(1-óxidoti-  
morfolino)-6-pirimidincarboxílico (punto de fusión: 145-  
147°C, obtenido a partir de 2,4,5-tricloro-4-pirimidincar-  
20                   bonitrilo y tiomorfolin-1-óxido), iniciándose rápidamente  
disolución con ligero calentamiento espontáneo. Después  
de corto reposo se concentra la mezcla de reacción en va-  
cío casi hasta sequedad y el residuo remanente se recoge  
en aproximadamente 100 ml de agua. El producto de reacción  
separado en forma de precipitado débilmente amarillento  
25                   es filtrado con succión, lavado con agua y secado (punto



de fusión 203-205°C)

Rendimiento: 6,4 g (94% de la teoría)

Después de disolver y precipitar de nuevo una sola vez a partir de ácido clorhídrico aproximadamente 0,2 N mediante amoníaco, el 5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-pirimidincarbonitrilo funde a 206-208°C.



10	Calc.:	C 45,81	H 5,03	S 9,41	Cl 10,40
	Enc.:	45,50	5,04	9,45	10,60

La misma sustancia se obtiene también a partir del clorhidrato de 5-cloro-2-piperazino-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión: 297-299°C, con descomposición) por oxidación mediante metaperyodato de sodio en agua.

Ejemplo 19.

20 5-cloro-2-piperazino-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo

Preparado de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de 2,5-dicloro-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión: 126-127°C) y piperazina. Punto de fusión:



137-140°C.

Por recristalización de la base en ácido clorhídrico 0,1 N se obtiene el clorhidrato. Punto de fusión: 297-299°C (con descomposición).

5

Ejemplo 20.

5-cloro-2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-6-pirimidincarbonitrilo

10

En una solución de 2,6 g (0,03 moles) de piperazina en 50 ml de dioxano se incorporan lentamente 1,8 g (0,005 moles) de 2-etilsulfonil-5-cloro-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión: 234-237°C, obtenido a partir de 2-etiltio-5-cloro-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo por oxidación mediante permanganato de potasio en ácido clorhídrico diluido).

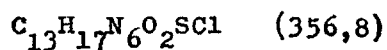
15

Después de corto reposo la solución de reacción es concentrada en vacío casi hasta sequedad y el residuo remanente es recogido en aproximadamente 50 ml de agua. El producto de reacción es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Rendimiento: 1,4 g (78% de la teoría). Después de recristalización en metanol/dioxano = 9/1 el 5-cloro-2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-6-pirimidin-carbonitrilo funde a 235-237°C.

20

25

19 AGU.



Calc.: C 43,76 H 4,80 N 23,55 Cl 9,94

Enc.: 43,90 4,83 23,40 10,00

5

La misma sustancia se obtiene también a partir del 2,5-dicloro-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-6-pirimidin-carbonitrilo (punto de fusión: 198-199°C) por reacción con piperazina análogamente al Ejemplo 18.

10

Ejemplo 21.

Clorhidrato de 5-cloro-2-piperazino-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo.

15

1,0 g (0,003 moles) de 5-cloro-2-fenoxi-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión 112-114°C, obtenido a partir de 2,5-dicloro-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo y fenolato de sodio en fenol) se calienta a aproximadamente 50°C durante 4 horas con 1,3 g (0,015 moles) de piperazina en 50 ml de dioxano. Después de concentrar ampliamente en vacío la solución obtenida el residuo remanente es recogido en aproximadamente 40 ml de agua. El producto de reacción separado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Rendimiento: 0,7 g (72% de la teoría). Después de recrystalizar en ácido clor-

20

25



hídrico 0, 1 N el clorhidrato de 5-cloro-2-piperazino-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo funde a 297-299°C con descomposición.

5  $C_{13}H_{17}N_6SCl \cdot HCl$  (361,3)

Calc.: N 23,26

Enc.: 23,62

10 La misma sustancia se obtiene de manera análoga también a partir del 2-etil-tio-5-cloro-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión 114-117°C) por puesta en ebullición a reflujo durante alrededor de 8 horas con piperazina en dioxano.

15

Ejemplo 22.

5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidin-carbonitrilo

20 0,3 g (0,001 moles) de 5-cloro-4-fenoxi-2-piperazino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión 126-128°C, obtenido a partir de 2,5-dicloro-4-fenoxi-6-pirimidincarbonitrilo y piperazina en acetona/dioxano = 1/1 con enfriamiento) se calientan a aproximadamente 140°C durante 90  
25 minutos con 2,4 g (0,02 moles) de tiomorfolin-1-óxido.



5 La masa fundida coloreada de oscuro es recogida en un poco de agua y el producto de reacción bruto separado es purificado sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente : metanol/amoníaco concentrado = 8:1). Después de disolver y precipitar de nuevo en ácido clorhídrico 0,2 N mediante amoníaco, el 5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-pirimidincarbonitrilo funde a 206-208°C.

10 Ejemplo 23.

Clorhidrato de 5-bromo-2-piperazino-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de 5-bromo-2-cloro-4-tiomorfolino-6-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión 138-142°C) y piperazina. Por disolución de la base en acetona y adición de ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el clorhidrato. Punto de fusión: 245-247°C (con descomposición).

20 Ejemplo 24.

5-bromo-2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidincarbonitrilo.

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de 5-bromo-2-cloro-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimi-



dincarbonitrilo (punto de fusión: 180-182°C) y piperazina.  
Punto de fusión: 180-185°C (en acetona).

Ejemplo 25.

5

Ester metílico de ácido 5-cloro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-pirimidin-carboxílico.

Preparado de manera análoga al Ejemplo 18 a partir de éster metílico de ácido 2,5-dicloro-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidin-carboxílico (punto de fusión 140-142°C) y piperazina. Punto de fusión: 160-161°C.

10

Ejemplo 26.

15

Ester metílico de ácido 5-bromo-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-pirimidin-carboxílico.

Preparado de manera análoga al Ejemplo 18 a partir de éster metílico de ácido 5-bromo-2-cloro-4-(1-óxidotiomorfolino)-6-pirimidincarboxílico (punto de fusión 166-168°C) y piperazina. Punto de fusión: 160-163°C.

20

Ejemplo 27.

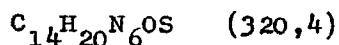
25

6-metil-4-piperazino-2-(1-óxidotiomorfolino)-5-pirimidin-carbonitrilo



2,7 g (0,01 moles) de 4-cloro-6-metil-2-(1-6xi-  
dotiomorfolino)-5-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión  
251-253°C, obtenido a partir de 2,4-dicloro-6-metil-5-  
5 pirimidincarbonitrilo y tiomorfolin-1-óxido en acetona  
con enfriamiento) son calentados a reflujo durante apro-  
ximadamente 30 minutos con una solución de 8,6 g (0,1 mo-  
les) de piperazina en 80 ml de dioxano. El disorvente es  
separado: en su mayor parte por destilación en vacío. Al  
recoger el residuo remanente en aproximadamente 80 ml de  
10 agua y añadir una pequeña cantidad de lejía de sosa 8 N  
se separa el producto de reacción primero en forma de un  
precipitado más pastoso, pero que solidifica pronto. Se  
filtra con succión, se lava con agua y se seca. Rendimien-  
to: 2,8 g (87% de la teoría). Después de disolver y preci-  
15 pitar de nuevo una sola vez a partir de ácido clorhídrico  
aproximadamente 0,2 N mediante lejía de sosa 2 N y de re-  
cristalizar una sola vez en agua, el 6-metil-4-piperazino-  
2-(1-6xidotiomorfolino)-5-pirimidin-carbonitrilo funde a  
215-216°C. Rendimiento: 1,9 g (59% de la teoría).

20



Calc.: C 52,48 H 6,29 N 26,23 S 10,01

Enc.: 52,10 6,26 26,05 10,01

25



Ejemplo 28.

5-cloro-6-metil-2-piperazino-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 27 a partir de 2,5-dicloro-6-metil-4-(1-6xidotiormorfolino)-pirimidina (punto de fusión 125-130°C) y piperazina. Punto de fusión: 163-165°C (en acetato de etilo).

10 Ejemplo 29.

5-bromo-6-metil-4-morfolino-2-piperazino-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 27 a partir de 5-bromo-2-cloro-6-metil-4-morfolino-pirimidina (punto de fusión 98-100°C) y piperazina. Punto de fusión 86-90°C.

Ejemplo 30.

20 5-bromo-6-metil-2-piperazino-4-tiormorfolino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 27 a partir de 5-bromo-2-cloro-6-metil-4-tiormorfolino-pirimidina (punto de fusión: 125-126°C) y piperazina. Punto de fusión: 111-112°C.

25



Ejemplo 31.

5-bromo-6-metil-2-piperazino-4-(1-6xidotiormorfolino)-pi-  
rimidina

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 27 a par-  
tir de 5-bromo-2-cloro-6-metil-4-(1-6xidotiormorfolino)-  
pirimidina (punto de fusión 128-130°C) y piperazina.  
Punto de fusión: 158-160°C.

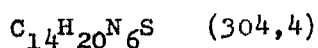
10 Ejemplo 32.

6-metil-2-piperazino-4-tiormorfolino-5-pirimidincarbonitri-  
lo

15 2,7 g (0,01 moles) de 4-cloro-2-(N-formilpipe-  
razino)-6-metil-5-pirimidincarbonitrilo (punto de fusión  
192-194°C, obtenido a partir de 2,4-dicloro-6-metil-5-pi-  
rimidincarbonitrilo y N-formilpiperazina en acetona con  
enfriamiento) son calentados a reflujo durante aproxima-  
damente 1 hora con 2,1 g (0,02 moles) de tiormorfolina en  
20 60 ml de dioxano. El disolvente es separado por destila-  
ción en vacío y el residuo remanente es de nuevo calenta-  
do a reflujo durante aproximadamente 30 minutos en apro-  
ximadamente 60 ml de isopropanol en presencia de hidró-  
xido de sodio. Después de evaporar el disolvente en vacío  
25 el producto de reacción bruto remanente es disuelto y



precipitado de nuevo una sola vez en ácido clorhídrico diluido mediante amoníaco concentrado, y es recristalizado en metanol/agua = 1/1. El 6-metil-2-piperazino-4-tiomorfolino-5-pirimidincarbonitrilo obtenido de este modo funde a 146-148°C. Rendimiento: 1,6 g (53% de la teoría),



Calc.:	C 55,24	H 6,62	N 27,61	S 10,54
Enc.:	55,35	6,57	27,43	10,50

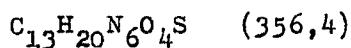
Ejemplo 33.

6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-  
pirimidina

En una solución enfriada a aproximadamente 5°C de 1,6 g (0,005 moles) de 6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 141-143°C) en aproximadamente 60 ml de ácido clorhídrico 0,5 N se incorpora gota a gota lentamente, con enfriamiento y agitación, una solución de 0,8 g (0,005 moles) de permanganato de potasio en 30 ml de agua. Después de agitar durante 1 hora a aproximadamente 5°C, el dióxido de manganeso separado se elimina mediante solución de bisulfito de sodio. Por adición de amoníaco concentrado se precipita el pro-



ducto de reacción, se lava con agua y se seca (punto de fusión: 208-211°C) Rendimiento: 1,4 g (79% de la teoría). Después de disolver y precipitar de nuevo varias veces a partir de ácido clorhídrico 0,1 N mediante amoníaco, la  
5 6-metil-5-nitro-2-piperazino-4-(1,1-dióxidotiomorfolino)-pirimidina funde a 211-213°C.



10 Calc.: C 42,81 H 5,66 S 9,00  
Enc.: : 43,60 5,74 9,06

Ejemplo 34.

15 5-acetil-2-piperazino-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 5-acetil-2-cloro-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión 168-169°C, con descomposición) y piperazina. Para el aislamiento, el producto bruto recogido en agua,  
20 tras separar por filtración una pequeña cantidad de sustancia separada y tras añadir lejía de sosa, es extraído mediante cloroformo. El disolvente es secado y separado por destilación y el residuo remanente es recristalizado una vez en acetato de etilo, punto de fusión: 143-145°C

25



Ejemplo 35.

2-formil-piperazino-4-tiomorfolino-6-cloro-pirimidina

5                   125,1 g de 4-tiomorfolino-2,6-dicloro-pirimidina (punto de fusión: 118,5-121,5°C) son disueltos en 1,2 litros de dioxano, mezclados con una solución de 125,6 g de N-monoformilpiperazina en 0,1 litros de dioxano y calentados a reflujo hasta ebullición durante 2,5 horas. El clorhidrato de N-monoformilpiperazina precipitado se  
10 filtra con succión, el producto filtrado se diluye con 2 litros de agua y se enfría en baño de hielo. Los cristales blancos precipitados son lavados con un poco de dioxano al 50% y secados a 100°C. Rendimiento: 146 g (90% de la teoría), punto de fusión: 195-198°C.

15

Ejemplo 36.

Diclorhidrato de 2-piperazino-4-tiomorfolino-5-nitro-6-ciclohexilamino-pirimidina.

20                   3,0 g de 2-metilmercapto-4-tiomorfolino-5-nitro-6-ciclohexilamino-pirimidina (punto de fusión 145-146°C) son calentados a 130°C en masa fundida durante 1 hora con 8,0 g de piperazina anhidra. Después de ello se diluye con 50 ml de agua, tras de lo cual precipita un producto  
25 resinoso, que al triturar con acetona cristaliza a fondo



19 AGO. 1974

5 lentamente. Se disuelve esta sustancia en acetona, se filtra con carbón activo y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo, tras de lo cual precipita el diclorhidrato. Rendimiento: 2,6 g (64,5% de la teoría), punto de fusión: 173°C (con descomposición).

Ejemplo 37.

10 Ester dietílico de ácido 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidil-6-malónico.

1,44 g de hidruro de sodio son suspendidos en 20 ml de dioxano absoluto y con agitación constante se añade gota a gota una solución de 10,8 g de éster dietílico de ácido malónico en 12 ml de dioxano y luego se  
15 añade a esto una solución caliente de 5,84 g de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina en 95 ml de dioxano. Se forma inmediatamente una papilla de color rojo anaranjado de sal sódica de éster dietílico de ácido 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidil-6-malónico. Se diluye con 100  
20 ml de éter de petróleo se deja sedimentar el precipitado y se filtra con succión. La sal secada se recoge en 50 ml de agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N y se extrae con una mezcla de cloroformo/metanol = 2:1. Los extractos dejan tras de sí, después de la evaporación, un  
25



19 APR

residuo resinoso de color amarillo. Rendimiento: 6,9 g  
(88,0 % de la teoría). La sustancia es pura en el cromatograma en capa delgada (placa de gel de sílice, agente eluyente: benceno/etanol/amoníaco concentrado = 75 : 25 : 1),  $R_f = 0,55$ .

Ejemplo 38.

Ester etílico de ácido 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidil-6-acético

En 100 ml de etanol absoluto se disuelven 5,8 g de sodio, se agregan a esto 4,35 g de éster dietílico de ácido 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitropirimidil-6-malónico (véase el Ejemplo precedente) y se pone en ebullición a reflujo durante 1,5 horas la solución de color rojo oscuro intenso. Después de ello se separa el etanol por destilación, se recoge con agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Se evapora el disolvente y se obtiene una sustancia resinosa, que aparece en forma pura en el cromatograma en capa delgada (placa de gel de sílice, agente eluyente: benceno/etanol/amoníaco concentrado = 75:25:1).  $R_f = 0,4$ ; rendimiento: 1,2 g (34% de la teoría).

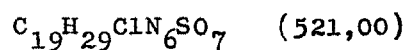
Ejemplo 39.



Clorhidrato de éster dietílico de ácido 2-piperazino-4-  
(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidil-6-malónico.

2,95 g de éster dietílico de ácido 2-formilpi-  
perazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidil-6-ma-  
lónico son disueltos en una mezcla de 75 ml de etanol y  
75 ml de ácido clorhídrico etanólico saturado y son deja-  
dos reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas.  
Después de ello se separa el disolvente por destilación  
en vacío a la temperatura ambiente y se obtiene un resi-  
duo cristalino, que se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 1,57 g (52,3 % de la teoría), pun-  
to de fusión: por encima de 335°C (con descomposición).  
Cromatograma en capa delgada: placa de gel de sílice, agen-  
te eluyente: benceno/etanol/amoníaco concentrado = 75 :  
25 : 1;  $R_f = 0,25$ .



Calc.:	C 43,80	H 5,61	N 16,13	Cl 6,81
Enc.:	43,80	5,69	15,87	6,97

Ejemplo 40.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-me-  
til-mercaptopirimidina



0,27 g de sodio metálico se disuelven en 15 ml de etanol y se satura con metilmercaptano, mientras que se conduce simultáneamente a través del recipiente de reacción nitrógeno como gas protector. Luego, de una sola vez, se vierte una solución caliente a aproximadamente 80°C de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina en una mezcla de 20 ml de etanol y 20 ml de dioxano. Se forma inmediatamente un precipitado de cloruro de sodio; para completar la reacción se sigue agitando ulteriormente durante una hora más. Luego se separa el disolvente por destilación, se mezcla el residuo por agitación con agua y se extrae tres veces con cloroformo. Se seca con sulfato de sodio, se evapora el cloroformo y se recristaliza el residuo amarillo viscoso en acetato de etilo. Rendimiento: 2,5 g (62,5 % de la teoría), punto de fusión: 238°C.

Ejemplo 41.

2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina

1,8 g de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión 168-173°C) son calentados sobre baño de vapor durante 45 minutos con 50 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después



de ello se enfría a la temperatura ambiente, se mezcla con carbonato de potasio anhidro hasta la saturación, y se extrae con cloroformo. Se seca sobre carbonato de potasio, se separa el disolvente por destilación y se recristaliza el residuo en etanol. Rendimiento: 0,6 g (36,1 % de la teoría), punto de fusión: 230°C.

Ejemplo 42.

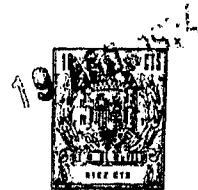
10 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-etilmercapto-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 40 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y etilmercaptano. Rendimiento: 63% de la teoría, punto de fusión: 168-173°C.

Ejemplo 43.

20 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-etilmercapto-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 41 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-etilmercapto-pirimidina y ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento: 67% de la teoría; punto de fusión: 225-228°C.



Ejemplo 44.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-mercapto-pirimidina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 40 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y sulfuro de hidrógeno. Rendimiento: 87% de la teoría, punto de fusión: por encima de 240°C (con descomposición).

10

Ejemplo 45.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-n-propil-mercapto-pirimidina.

15 1,9 g de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-mercapto-pirimidina (punto de fusión: 240°C (con descomposición)) son disueltos en 30 ml de metanol y mezclados con 0,7 g de metilato de potasio. Luego se agregan a esto 1,2 g de bromuro de n-propilo y se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se diluye con 100 ml de agua y se extrae con cloroformo el producto de reacción. Tras secar con sulfato de sodio se concentra por evaporación. Se obtiene una resina viscosa que no cristaliza. Rendimiento: 1,5 g (71% de la teoría).

25



Ejemplo 46.

2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-n-propil-  
mercaptopirimidina

5                   Preparada de modo análogo al Ejemplo 41 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-n-propilmercapto-pirimidina y ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento: 62% de la teoría; punto de fusión: 147-150°C.

10

Ejemplo 47.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-  
alilmercapto-pirimidina.

15                   Preparada de modo análogo al Ejemplo 45 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-mercapto-pirimidina y bromuro de alilo. Se obtiene una resina viscosa que no cristaliza. Rendimiento: 94% de la teoría.

20

Ejemplo 48.

2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-alilmer-  
capto-pirimidina

25                   Preparada análogamente al Ejemplo 41 a partir



de 2-formil-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-aililmercapto-pirimidina y ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento: 45% de la teoría; punto de fusión: 139°C.

5

Ejemplo 49.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-ciclohexil-aminopirimidina

7,78 g de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) se disuelven en 150 ml de dioxano, se añaden 4,35 g de ciclohexilamina y se calienta durante 1,5 horas a ebullición. Después del enfriamiento se diluye con 200 ml de agua y se extrae tres veces, cada vez con 50 ml de cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato de sodio, se filtra con carbón activo, se concentra por evaporación y se recristaliza en 150 ml de etanol. Rendimiento: 7,6 g (84,5 % de la teoría), punto de fusión: 254-257°C.

15

20

Ejemplo 50.

Monoclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-ciclohexilamino-pirimidina

1,0 g de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-ciclohexilamino-pirimidina (punto de fu-

25



5 sión: 254-257°C) y 30 ml de ácido clorhídrico 2 N son calentados sobre baño de vapor durante 1,5 horas. Después de ello se filtra y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es recristalizado en etanol. Rendimiento: 0,7 g (67% de la teoría), punto de fusión: 273-275°C (con descomposición).

Ejemplo 51.

10 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-  
-6-fenilamino-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 49 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y anilina. Rendimiento: 73,2 % de la teoría, punto de fusión: 200-204°C.

Ejemplo 52.

20 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-fenilami-  
no-pirimidina.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 41 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-fenilamino-pirimidina y ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento: 46,4 %; punto de fusión: 235°C.



Ejemplo 53.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-  
-(4-cloro-fenilamino)-pirimidina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 49 a partir  
de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-  
-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y 4-  
-cloroanilina. Rendimiento: 72,9 % de la teoría, pun  
to de fusión: 248°C.

10

Ejemplo 54.

Monoclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfoli-  
no)-5-nitro-6-(4-clorofenilamino)-pirimidina

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 50 a partir  
de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-  
-6-(4-clorofenilamino)-pirimidina y ácido clorhídrico  
2 N. Rendimiento: 53,2 % de la teoría; punto de fusión:  
300°C (con descomposición).

20

Ejemplo 55.

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-  
-(2-carboxi-fenilamino)-pirimidina

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 49 a partir

5 de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y ácido antranílico con adición de una cantidad tres veces mayor que la molar de trietilamina. Rendimiento: 63% de la teoría; punto de fusión: 163-167°C (con descomposición).

Ejemplo 56.

10 Monoclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-carboxifenilamino)-pirimidina

Preparado de modo análogo al Ejemplo 50 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-carboxifenilamino)-pirimidina y ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento: 73,4% de la teoría, punto de fusión: 290°C.

Ejemplo 57.

20 Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-carbometoxifenilamino)-pirimidina.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 39 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-carboxifenilamino)-pirimidina y ácido clorhídrico metanólico por puesta en ebullición a reflujo durante



tres horas. Rendimiento: 53,5% de la teoría; punto de fusión: 210°C (con descomposición).

Ejemplo 58.

5

2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-piridil-amino)-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 49 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) y 2-amino-piridina. Rendimiento: 52% de la teoría; punto de fusión: 240-243°C.

10

Ejemplo 59.

15

Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-piridilamino)-pirimidina.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 39 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(2-piridilamino)-pirimidina y ácido clorhídrico metanólico. Rendimiento: 73% de la teoría, punto de fusión: 237,5-240°C (con descomposición).

20

Ejemplo 60:

25 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-



197.

-(4-piridilamino)-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 49 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina y 4-amino-piridina. Rendimiento: 52,0 % de la teoría; punto de fusión: 240-243°C.

Ejemplo 61.

Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(4-piridilamino)-pirimidina.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 39 a partir de 2-formilpiperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-(4-piridilamino)-pirimidina y ácido clorhídrico metanólico. Rendimiento: 81,8% de la teoría; punto de fusión: 335°C (con descomposición).

Ejemplo 62.

2-piperazino-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-ciclohexil-amino-pirimidina.

68 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-ciclohexil-amino-pirimidina son disueltos en 100 ml de ácido sulfúrico 2 N, son enfriados a 10°C y en el espacio de 15 minutos se añaden a esto gota a gota a continuación 0,316 g de permanganato de potasio,



5 disueltos en 20 ml de ácido sulfúrico 2 N. Se deja re-  
posar a 10°C durante 3 horas y luego se filtra con suc-  
ción los cristales de color pardo amarillo precipita-  
dos; esta sustancia se suspende en 30 ml de agua, se  
mezcla con amoníaco concentrado en exceso y se extrae  
con cloroformo. El extracto en cloroformo es concen-  
trado por evaporación y el residuo es recristalizado  
en etanol. Rendimiento: 0,25 g (19% de la teoría).  
Punto de fusión: 214-216°C.

10

Ejemplo 63.

2-piperazino-4-(1-óxidotiormorfolino)-5-flúor-pirimidina.

15 Preparada a partir de 2-cloro-4-(1-óxico-tiomorfo-  
lino)-5-flúor-pirimidina (punto de fusión: 179-181°C)  
y piperazina por puesta en ebullición en dioxano duran-  
te 2 horas. Rendimiento: 64% de la teoría, punto de  
fusión del diclorhidrato hemihidratado: 203-205°C (en  
etanol-agua).

20

Ejemplo 64.

6-etoxi-5-nitro-2-(1-óxidotiormorfolino)-4-piperazino-  
-pirimidina.

25

Preparada a partir de 6-étoxi-5-nitro-4-piperazi

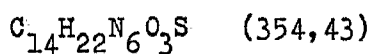


no-2-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión 84-86°C) y peróxido de hidrógeno (1 hora, 20°C). Punto de fusión: 108-110°C (en isopropanol/éter de petróleo).

5. Ejemplo 65.

6-etoxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina.

En 68 g (0,8 moles) de piperazina fundida se incorporan 23 g (0,07 moles) de 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina y se calienta a 110°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es mezclada con hielo/agua. Se filtra con succión el precipitado amarillo que resulta en este caso, se lava posteriormente con agua y se recristaliza en isopropanol. Rendimiento: 18 g (70% de la teoría). Punto de fusión: 166,5-168,5°C.



20                      Calc.:    C 47,44    H 6,26    S 9,05  
                         Enc.:        47,50        6,23        9,02

Ejemplo 66.

25                      6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-



-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-pirimidina y piperazina. (Tiempo de reacción: 20 minutos), punto de fusión: 223-224°C (en etanol).

Ejemplo 67.

6-aliloxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-aliloxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina y piperazina (15 minutos, 120°C). Punto de fusión de la base (con 0,5 moles de agua de cristalización): 132-133°C (en tetracloruro de carbono/bencina).

Ejemplo 68.

6-aliloxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-aliloxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y piperazina (4 minutos, 120°C). Punto de fusión: 143-147°C (en isopropanol).



Ejemplo 69.

6-n-propoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-pirimidina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-n-propoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C). Punto de fusión: 166-169°C (en tetracloruro de carbono).

10

Ejemplo 70.

6-n-propoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-n-propoxi-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C). Punto de fusión: 170,5-172,5°C (en etanol/agua).

20

Ejemplo 71.

4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-6-isopropoxi-pirimidina.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-6-



isopropoxi-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C)).  
Punto de fusión: 201-202,5°C (en etanol).

Ejemplo 72.

5

6-n-butoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

10

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-n-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina y piperazina (15 minutos, 130°C). Punto de fusión del clorhidrato: 160-162°C (con descomposición, en éter/acetona).

Ejemplo 73.

15

6-neopentiloxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina.

20

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 2-metiltio-6-neopentiloxi-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina y piperazina (30 minutos, 130°C). Punto de fusión: 141,5-143°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 74.

25

5-nitro-2-piperazino-6-isopropoxi-4-tiomorfolino-piri-



midina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 2-metiltio-5-nitro-6-isopropoxi-4-tiomorfolino-pi-  
rimidina y piperazina (15 minutos, 130°C). Punto de  
5 fusión: 137,5-140°C (en isopropanol).

Ejemplo 75.

5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-6-isopro-  
10 poxi-pirimidina.

Preparada análogamente al Ejemplo 65 a partir de  
2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-isopro-  
poxi-pirimidina y piperazina (15 minutos, 130°C). Pun-  
to de fusión: 204,5 - 206°C (en isopropanol).

15

Ejemplo 76.

6-n-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-pipe-  
razino-pirimidina.

20 Preparada análogamente al Ejemplo 65 a partir de  
6-n-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-  
-nitro-pirimidina y piperazina (15 minutos, 130°C).  
Punto de fusión: 181-183°C (en etanol/agua).

25 Ejemplo 77.



6-n-butoxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimi-  
dina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-n-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina y piperazina (15 minutos, 120°C). Punto de fusión: 98-100,5°C (en etanol/agua).

Ejemplo 78.

10 6-n-butoxi-4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-n-butoxi-2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-pirimidina y piperazina (15 minutos, 120°C). Punto de fusión: 63-65°C (en metanol/agua).

Ejemplo 79.

20 4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-6-isopropoxi-pirimi-  
dina.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-6-isopropoxi-pirimidina y piperazina (10 minutos, 130°C), punto de fusión 117-119°C (en isopropanol).

290



Ejemplo 80.

6-sec.-butoxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-  
-pirimidina.

- 5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-sec.-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina y piperazina (20 minutos, 130°C). Punto de fusión 123-126°C (en bencina).

10 Ejemplo 81.

6-sec.-butoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

- 15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-sec.-butoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina y piperazina (20 minutos, 130°C). Punto de fusión: 156-158°C (en bencina/tetracloruro de carbono).

20 Ejemplo 82.

6-sec.-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-pirimidina.

- 25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-sec.-butoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metil-



tio-5-nitro-pirimidina y piperazina (20 minutos, 130°C).  
Punto de fusión: 163-164,5°C (en tetracloruro de carbono).

5 Ejemplo 83.

6-etoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-5-nitro-2-piperazino-pirimidina.

10 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-metiltio-5-nitro-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C).  
Punto de fusión de la base (con 0,5 moles de agua de cristalización): 190-193°C (en tetracloruro de carbono).

15,

Ejemplo 84.

4-morfolino-5-nitro-2-piperazino-6-n-propoxi-pirimidina.

20 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 2-metiltio-4-morfolino-5-nitro-6-n-propoxi-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C): punto de fusión: 101-104°C (en bencina).

Ejemplo 85.

25 5-nitro-2-piperazino-6-n-propoxi-4-tiomorfolino-pirimi-



dina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 2-metiltio-5-nitro-6-n-propoxi-4-tiomorfolino-pirimidina y piperazina (20 minutos, 120°C). Punto de fusión: 92-95°C (en bencina).

Ejemplo 86.

6-etoxi-5-ciano-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-ciano-2-metiltio-4-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 194°C) y piperazina (30 minutos, 130°C). Punto de fusión: 235°C (en etanol).

Ejemplo 87.

6-etoxi-5-ciano-4-morfolino-2-piperazino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-ciano-2-metiltio-4-morfolino-pirimidina (punto de fusión: 104°C) y piperazina (30 minutos, 120°C). Punto de fusión del clorhidrato: 239°C (en etanol).



Ejemplo 88.

6-etoxi-5-ciano-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-ciano-2-metiltio-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión 157-159°C) y piperazina (30 minutos, 130°C). Punto de fusión: 119°C (en bencina).

Ejemplo 89.

10

5-ciano-6-metoxi-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 5-ciano-6-metoxi-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 184-186°C) y piperazina (30 minutos, 130°C). Punto de fusión: descomposición a partir de 270°C (en agua).

Ejemplo 90.

20

5-ciano-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-6-n-propoxi-pirimidina.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 5-ciano-2-metil-4-(1-óxido-tiomorfolino)-6-n-propoxi-pirimidina (punto de fusión: 190-192°C) y piperazina (1,5 horas, 130°C). Punto de fusión: 177-179°C



(en agua).

Ejemplo 91.

5: 5-ciano-4-morfolino-2-piperazino-6-n-propoxi-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 5-ciano-2-metiltio-4-morfolino-6-n-propoxi-pirimidina (punto de fusión: 107°C) y piperazina (1,5 horas, 130°C). Punto de fusión del clorhidrato: descomposición a partir de 230°C.

10

Ejemplo 92.

15: 5-ciano-2-piperazino-6-n-propoxi-4-tiomorfolino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 5-ciano-2-metiltio-6-n-propoxi-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 120-122°C) y piperazina (1 hora, 130°C). Punto de fusión del clorhidrato: 248°C (en etanol).

20

Ejemplo 93:

25: 6-etoxi-5-ciano-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.



Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-ciano-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión 190°C) y piperazina (1 hora, 120°C). Punto de fusión de la base (con 0,5 moles de agua de cristalización): 205°C (en agua).

Ejemplo 94.

6-etoxi-5-formil-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-formil-2-metiltio-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión: 101°C) y piperazina (1 hora, 130°C). Punto de fusión 110-113°C (en bencina).

Ejemplo 95.

6-etoxi-5-formil-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 65 a partir de 6-etoxi-5-formil-2-metiltio-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 163°C) y piperazina (1 hora, 140°C). Punto de fusión: 180°C (en acetato de etilo).



Ejemplo 96.

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

5            52 g (0,6 moles) de piperazina son disueltos en  
120 ml de dioxano hirviendo. En esta solución, en el  
transcurso de 30 minutos, se incorporan 61,5 g (0,18  
moles) de 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomor-  
folino)-pirimidina. Después de poner en ebullición a  
10            reflujo durante 45 minutos más se vierte la mezcla de  
reacción sobre 1,5 litros de hielo/agua, se filtra  
con succión el precipitado amarillo, se le lava y se  
le recristaliza en etanol. Punto de fusión: 222-223°C.  
Rendimiento: 45,1 g (65,8% de la teoría).

15

Ejemplo 97.

5-ciano-6-metoxi-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina

20            Preparada de modo análogo al Ejemplo 96 a partir  
de 5-ciano-6-metoxi-2-metiltio-4-tiomorfolino-pirimi-  
dina (punto de fusión 134°C) y piperazina en dioxano.  
(8 horas, 100°C). Punto de fusión del clorhidrato:  
251°C (con descomposición, en etanol).

25



Ejemplo 98

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

5            50 g (0,15 moles) de 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-  
 -(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina son disueltos conjun-  
 tamente con 64,8 g (0,15 moles) de piperazina en 150 ml  
 de dimetilsulfóxido y son agitados a la temperatura am-  
 biente durante 6 horas. Luego se vierte la mezcla de reac-  
 10        ción sobre hielo/agua, se filtran con succión los crista-  
 les formados, se lavan posteriormente con agua y se re-  
 cristalizan en etanol. Punto de fusión: 222-223°C, ren-  
 dimiento: 39,3 g (70,7% de la teoría).

15            Por mezclado de una solución etanólica de la base  
 con cantidades equivalentes de un ácido se pueden obtener  
 por ejemplo las siguientes sales:

maleato

$C_{18}H_{26}N_6O_8S$     Punto de fusión: 180-185°C (con descomposi-  
 ción; en etanol)

Fumarato

20         $C_{16}H_{26}N_6O_8S$     Punto de fusión: 222-224°C (higroscópico)

Para-toluensulfonato

$C_{21}H_{30}N_6O_8S_2$     Punto de fusión: 133-137°C (en poco metanol)

Succinato

25         $C_{16}H_{25}N_6O_8S$     Punto de fusión: 194-196°C (con descomposi-  
 ción; en metanol).



Ejemplo 99.

6-metoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

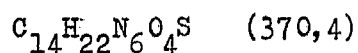
5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 98 a partir de 6-metoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfoli-  
no)-pirimidina y piperazina en dimetilsulfóxido (4 ho-  
ras, 20°C). Punto de fusión: 173-175°C (en isopropa-  
nol).

10

Ejemplo 100.

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

15 12 g (0,037 moles) de 6-etoxi-2-cloro-5-nitro-4-  
-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina son agitados a 40°C  
en etanol durante 2 horas juntamente con 22 g (0,28 mo-  
les) de piperazina. Luego la mezcla de reacción se  
vierte sobre agua, se filtra con succión el precipita-  
do y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 13 g  
20 (93,8 % de la teoría), punto de fusión: 223-224°C.



25



Calc.: C 45,39 H 5,99 S 8,66

Enc.: 45,30 5,97 8,56

Ejemplo 101.

5

2,6-di-(1-óxido-tiomorfolino)-4-morfolino-5-nitro-  
-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 100 a partir de 2,6-dicloro-4-morfolino-5-nitro-pirimidina (punto de fusión: 129-130°C) y tiomorfolin-1-óxido en etanol (1 hora, 20°C). Punto de fusión: 250°C.

10

Ejemplo 102.

15

6-etoxi-5-nitro-4-piperazino-2-tiomorfolino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 100 a partir de 6-etoxi-4-cloro-5-nitro-2-tiomorfolino-pirimidina y piperazina en etanol (1 hora, 78°C). Punto de fusión: 84-86°C (en isopropanol/acetato de etilo).

20

Ejemplo 103.

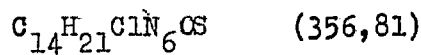
5-ciano-6-metoxi-4-piperazino-2-tiomorfolino-pirimidina

18 g (0,067 moles) de 4-cloro-5-ciano-6-metoxi-2-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión 218-219°C)

25



5 son mezclados con 60,3 g (0,7 moles) de piperazina y calentados a 130°C durante 3 horas. Después del enfriamiento se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es secada y el cloroformo es eliminado en vacío. El residuo se disuelve en etanol caliente, se precipita el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico etanólico, se filtra con succión y se lava ulteriormente con etanol. Rendimiento: 13 g (54,8 % de la teoría), punto de fusión: 10 261°C.



15 Calc.: C 47,18 H 5,93 N 23,52 S 8,98  
Enc.: 46,90 5,90 23,55 8,96

Ejemplo 104.

20 6-etoxi-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-pirimidina.

25 2 g (6 milimoles) de 2,6-di-etoxi-5-nitro-4-(1-  
-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión 130-  
-132°C) son calentados a 125°C durante 4 horas junta-  
mente con 8,6 g (100 milimoles) de piperazina. La mez-  
cla de reacción es vertida sobre hielo, los cristales



formados son filtrados con succión y recristalizados en etanol. Rendimiento: 0,53 g (23,6 % de la teoría), punto de fusión: 221-222°C.

5 Ejemplo 105.

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

3,6 g (0,01 moles) de 5-etoxi-5-nitro-2-piperazi  
10 no-4-tiomorfolino-pirimidina son disueltos en 100 ml  
de metanol, son mezclados con una solución de 2,2 g  
(0,01 moles) de metaperyodato de sodio en 50 ml de  
agua y son calentados a reflujo durante 4 horas. La  
mezcla de reacción es vertida sobre agua y extraída  
15 con cloroformo. La fase en cloroformo es secada y  
el cloroformo es separado por destilación en vacío.  
El residuo se recristaliza en etanol, Rendimiento:  
2,9 g (77% de la teoría). Punto de fusión: 223-224°C.

20 Ejemplo 106.

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

1 g (2,9 milimoles) de 6-etoxi-2-metilsulfinil-  
25 -5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina [prepara



5 da a partir de 6-etoxi-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-  
tiomorfolino)-pirimidina y perhidrol en ácido acético  
diluído, punto de fusión: 164-165°C se calienta a re-  
flujo durante 10 minutos juntamente con 5 g (58 mili-  
moles) de piperazina en 50 ml de etanol. La mezcla de  
reacción es vertida luego sobre agua y extraída con  
cloroformo. La fase de cloroformo es secada, concen-  
trada hasta sequedad y el residuo es recristalizado  
10 en etanol. Rendimiento: 0,9 g (84,7% de la teoría),  
punto de fusión: 220-222°C.

Ejemplo 107.

15 6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-  
-pirimidina.

1,2 g (3 milimoles) de 6-etoxi-2-(N-formil-pipe-  
razino)-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina  
(punto de fusión 209-211°C) son calentados a reflujo  
durante 3 horas juntamente con 1,2 g (30 milimoles)  
20 de hidróxido de sodio en 80 ml de metanol. La mezcla  
de reacción es vertida sobre agua y extraída con clo-  
roformo. La fase en cloroformo es secada con sulfato  
de sodio y el cloroformo es eliminado en vacío. Ren-  
dimiento: 1 g (89,6 % de la teoría), punto de fusión:  
25 222-223°C (en etanol).

29



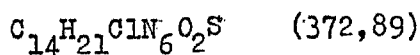
Ejemplo 108.

Clorhidrato de 5-ciano-6-metoxi-2-(1-óxido-tiomorfolino)-4-piperazino-pirimidina.

5            2,04 g (0,01 moles) de 5-ciano-2,4-di-cloro-6-metoxi-pirimidina (punto de fusión 112°C), disueltos en 50 ml de dioxano, son añadidos a una solución de 2 g de carbonato de potasio en 10 ml de agua y enfriados a 0°C. A esto se añade gota a gota con agitación y en  
10            friamiento la solución de 1,19 g (0,01 moles) de tiomorfolin-1-óxido en 20 ml de dioxano. La 5-ciano-4-cloro-6-metoxi-2-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina que ahora existe en la mezcla de reacción es hecha reac  
15            cionar de modo adicional inmediatamente después por adición de 4,3 g (0,05 moles) de piperazina. Después de agitar durante tres horas a la temperatura ambiente se añade agua y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es secada con sulfato de sodio, concentra  
20            da y el residuo es purificado por cromatografía en columna (sorbente: gel de sílice para la cromatografía en columna 0,2 - 0,5 mm, Merck, agente eluyente metanol/amoníaco = 10:1). Las fracciones homogéneas son reunidas y concentradas hasta sequedad. El residuo se recoge en etanol y se precipita el clorhidrato por  
25            adición de ácido clorhídrico etanólico. Rendimiento: 2,2 g (59% de la teoría). Punto de fusión: descompo-



sición a partir de 243°C.



5	Calc.:	C 45,09	H 5,67	N 22,53
	Enc.:	44,85	5,57	22,45

Ejemplo 109.

10 5-ciano-2-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-6-metoxi-4-piperazino-pirimidina

Preparada de modo análogo al Ejemplo 108 a partir de 5-ciano-2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina (punto de fusión 112°C) y tiomorfolin-1,1-dióxido y piperazina.  
 15 Punto de fusión del clorhidrato: 237°C (con descomposición).

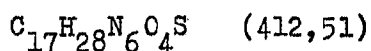
Ejemplo 110.

20 6-neopentiloxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina

4,5 g (0,011 moles) de 6-neopentiloxi-5-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidina son suspendidos en 60 ml de agua y 11,4 ml (0,022 moles) de ácido clorhídrico 2 N. A esto se añaden 1,66 g (0,011 moles) de  
 25



perhidrol y se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente, resultando una solución transparente. Se al caliniza por cuidadosa adición de 12 ml de NaOH 2 N, se filtra con succión el precipitado formado, se lava pos  
5 teriormente con agua y se recristaliza en una mezcla de 30 ml de metanol y 20 ml de agua. Rendimiento: 2,4 g (51,2 % de la teoría). Punto de fusión: 156-158°C.



Calc.: C 49,50 H 6,87 N 20,37 S 7,77  
Enc.: 49,30 6,76 20,43 7,76

15 Ejemplo III.

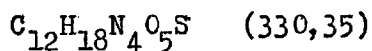
20 2,6-di-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

3,0 g (9,3 milimoles) de 6-cloro-2-metiltio-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 128-131°C) son incorporados a la temperatura am  
20 biente en una solución de etilato de sodio preparada a partir de 0,22 g (0,0094 átomos-gramo) de sodio y 30 ml de etanol y son calentados a reflujo durante 2 horas. Después de dejar reposar durante 20 horas más a la temperatura ambiente se vierte la mezcla de reac-  
25 ción sobre agua, se extrae varias veces con cloroformo



mo/etanol, se secan las soluciones de extracción reunidas y se concentran hasta sequedad. El residuo es recristalizado en acetato de etilo/bencina. Rendimiento: 2 g (65% de la teoría), punto de fusión 130-132°C.

5



Calc.: C 43,63 H 5,49 N 16,96

Enc.: 43,70 5,38 16,80

10

Ejemplo 112.

2-(N-carboetoxi-piperazino)-6-metoxi-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina

15

Preparada de modo análogo al Ejemplo I a partir de 2-(N-carboetoxi-piperazino)-6-cloro-5-nitro-4-tiomorfolino-pirimidina (punto de fusión 134,5-136,5°C) y metilato de sodio en metanol con adición de un poco de dimetilsulfóxido y yoduro de potasio (12 horas, 50°C). Punto de fusión: 158-159°C (en metanol).

20

Ejemplo 113.

6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina.

25



5 En 3 ml de ácido sulfúrico concentrado se incorpo  
ra 1 g de 6-etoxi-2-piperazino-4-tiomorfolino-pirimidi  
na, subiendo a 50°C la temperatura de la suspensión re  
sultante. Tras enfriar a 0°C se añaden gota a gota  
con agitación 2 ml de ácido nítrico concentrado. Des-  
pués que se ha continuado agitando a la temperatura am  
biente durante 1 hora más, se filtra la mezcla de reac  
ción sobre lana de vidrio y el producto filtrado se in  
corpora con agitación en agua/hielo. Por cuidadosa  
10 adición de lejía de sosa al 40% se ajusta a pH = 9 y  
se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es la  
vada con agua, es secada con sulfato de sodio y el di  
solvente es separado por destilación en vacío. El re  
siduo se recristaliza en etanol. Rendimiento: 0,8 g  
15 (66,9% de la teoría). Punto de fusión: 223-224°C.

Ejemplo 114

20 2-(N-carboxipropionil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-  
-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

En una solución de 3,4 g (0,01 moles) de 6-metil-  
-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimi  
dina (punto de fusión: 176-178°C, obtenida a partir de  
2-cloro-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimi  
25 dina y piperazina en acetona-dioxano con enfriamiento)



5) en 200 ml de acetona se vierte lentamente con agitación una solución de 1,2 g (0,012 moles) de anhídrido de ácido succínico en 30 ml de acetona. Después de reposar durante varias horas se ha separado en forma cristalina el producto de reacción. Se filtra con succión, se lava con un poco de etanol-agua (1:1) y se seca. Rendimiento: 3,7 g (84% de la teoría). Después de una sola recristalización en etanol-agua (1:1) la 2-(N-carboxi propionil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina funde a 221-223°C.

10

Ejemplo 115.

15 2-(N-acetoacetil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina.

15

A una suspensión de 3,4 g (0,01 moles) de 6-metil-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina en aproximadamente 40 ml de dioxano se añaden lentamente, con agitación y enfriamiento, 0,9 g (0,01 moles) de dicetena, disueltos en 10 ml de dioxano. A continuación se sigue agitando a la temperatura ambiente durante una hora más. La solución transparente resultante es concentrada en vacío. El residuo oleoso remanente es digerido con un poco de acetato de etilo, iniciándose se cristalización después de algún reposo. El producto

20

25



de reacción es filtrado con succión, lavado con un poco de metanol y secado. Rendimiento: 3,9 g (92% de la teoría). Después de una sola recristalización en metanol la 2-(N-acetoacetyl-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-  
 5 -óxidotiomorfolino)-pirimidina funde a 174-176°C.

Ejemplo 116.

10 6-metil-2-(N-nicotinoil-piperazino)-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina

A una solución de 3,5 g (0,02 moles) de clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico en 60 ml de piridina anhidra se añade gota a gota a la temperatura ambiente, lentamente, con agitación, una solución de 3,4 g (0,01  
 15 moles) de 6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina en 50 ml de piridina y a continuación se sigue agitando durante una hora más. La solución de reacción es concentrada ampliamente en vacío. El residuo remanente es disuelto en un poco de agua.  
 20 La 6-metil-2-(N-nicotinoil-piperazino)-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidina separada en forma cristalina después de algún reposo es filtrada con succión y recristalizada inmediatamente una vez en etanol. Rendimiento: 3,4 g (76% de la teoría). Punto de fusión:  
 25 145-148°C



Ejemplo 117.

2-(N-isonicotinoil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-  
-óxido-tiomorfolino)-pirimidina.

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 116 a partir de 6-metil-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo. Punto de fusión: 208-210°C.

10 Ejemplo 118.

6-metil-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-2-(N-saliciloil-  
-piperazino)-pirimidina.

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 116 a partir de 6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina y cloruro de saliciloilo. Punto de fusión: 143-146°C.

Ejemplo 119.

20 2- $\overline{N}$ -(2-furoil)-piperazino-7-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-  
tiomorfolino)-pirimidina.

25 Preparada de modo análogo al Ejemplo 116 a partir de 6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina y cloruro de furan-2-carbonilo (disuelto



en dioxano). Punto de fusión 189-191°C.

Ejemplo 120.

5. 2-(N-metoxiacetil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-  
6-oxidotiomorfolino)-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 116.a partir  
de 6-metil-5-nitro-4-(1-6-oxido-tiomorfolino)-2-piperazi  
no-pirimidina y cloruro de metoxiacetilo (disuelto en  
10 dioxano). Punto de fusión: 199-202°C.

Ejemplo 121.

15. 2-(N-carbamil-piperazino)-4-(1-6-oxido-tiomorfolino)-5-  
-nitro-6-metil-mercapto-pirimidina.

1,9 g de 2-piperazino-4-(1-6-oxido-tiomorfolino)-  
-5-nitro-6-metil-mercapto-pirimidina (punto de fusión:  
230°C) son disueltos en una mezcla de 5 ml de ácido  
acético glacial y 10 ml de agua. A esto se añade go-  
20 ta a gota a la temperatura ambiente una solución de  
2,0 g de cianato de potasio en 25 ml de agua. Aproximadamente 10 minutos después de haber terminado la  
adición comienza la cristalización del producto bruto.  
Se recrystaliza en etanol. Rendimiento: 1,3 g (62,7%  
25 de la teoría), punto de fusión: 264,0°C (con descompo.



sición).

Ejemplo 122.

5     2-(N-metilcarbamil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
      -5-nitro-6-metil-mercapto-pirimidina.

10     1,8 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-  
      -nitro-6-metil-mercapto-pirimidina (punto de fusión:  
      230°C) son suspendidos en 20 ml de dioxano y mezclados  
15     en el espacio de 5 minutos, gota a gota, con una solu-  
      ción de 1 ml de metil-isocianato. 10 minutos después de  
      ello se mezcla con un volumen tres veces mayor de agua  
      y se extrae por agitación con una mezcla de partes  
      iguales de cloroformo y etanol. El residuo de evapora-  
20     ción se recristaliza en acetona. Rendimiento: 2,02 g  
      (97,3% de la teoría), punto de fusión: 265°C (con des-  
      composición).

Ejemplo 123.

20

2-(N-dimetilcarbamil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfoli-  
      no)-5-nitro-6-metil-mercapto-pirimidina.

25     1,8 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-  
      -nitro-6-metil-mercapto-pirimidina (punto de fusión  
      230°C) son suspendidos en dioxano, en el que se ha di-



5           suelto 1,0 g de trietilamina. Luego se añaden gota a gota lentamente 1,0 g de cloruro de dimetilamino-carbamilo, a continuación se calienta a 50°C y se agita durante 30 minutos, coloreándose de verde la mezcla de reacción. Luego se vierte en un volumen tres veces mayor de agua, se extrae con cloroformo y se recristaliza en acetona el residuo de evaporación. Rendimiento: 2,1 g (98% de la teoría), punto de fusión 213-220°C.

10

Ejemplo 124.

2-(N-ter.-butilcarbamil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

15

1,0 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión 230°C) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 122 con 1,0 g de ter.-butil-isocianato. Rendimiento: 1,20g (94,8% de la teoría), punto de fusión: 261°C.

20

Ejemplo 125.

2-(N-metoximetilcarbamil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

25

1,8 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-



5 -5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión 230°C) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 122 con 0,8 ml de metoximetil-isocianato. Rendimiento: 1,9 g (86,0% de la teoría), punto de fusión: 202-210°C (con descomposición).

Ejemplo 126.

10 2-(N-metilsulfonil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

15 1,8 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión 230°C) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 116 con 1,0 g de cloruro de metansulfonilo en presencia de 1 g de trietilamina. Rendimiento: 0,9 g (40% de la teoría). Punto de fusión: 233-237°C.

Ejemplo 127.

20 2-(N-carboetoxi-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

25 4,0 g de 2-(N-carboetoxipiperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-cloro-pirimidina (punto de fusión: 176-178°C) son disueltos en 10 ml de metanol y añadidos gota a gota lentamente a una solución de

0,7 g de metilato de potasio en 40 ml de metanol, que había sido mezclada con 1,5 ml de metilmercaptano líquido. Se continúa agitando durante 2 horas, se diluye con 100 ml de agua y el producto de reacción bruto se extrae con cloroformo. Se seca con sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se recristaliza en acetona el residuo. Rendimiento: 3,3 g (69,1 % de la teoría), punto de fusión 191-196°C.

10 Ejemplo 128.

2-(N-acetoacetil-piperazino)-6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 125 a partir de 6-etoxi-5-nitro-2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina (punto de fusión: 223-224°C) y dicetena. Rendimiento: 55% de la teoría; punto de fusión: 191-192°C (en etanol).

20 Ejemplo 129.

N-6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxidotiomorfolino)-pirimidin-1-il-7-N'-(3-carboxipropionil)-piperazina.

3,75 g (0,01 moles) de 6-etoxi-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-2-piperazino-pirimidina (punto de fusión:



223-224°C) son calentados a reflujo durante 1 hora  
juntamente con 2,0 g (0,02 moles) de anhídrido de áci  
do succínico recientemente destilado, en 50 ml de dio  
xano. La solución de reacción es concentrada por eva  
5 poración hasta sequedad y el residuo sólido es recrís  
talizado 2 veces en acetato de etilo/isopropanol.  
Rendimiento: 2,0 g (42,5% de la teoría), punto de fu  
sión: 198-200°C.

10  $C_{18}H_{26}N_6O_7S$  (470,51)

Calc.:	C 45,95	H 5,57	N 17,86	S 6,81
Enc.:	46,20	5,73	17,85	6,79

15 Ejemplo 130

2-(N-nicotinoil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

2,6 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-  
20 -5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión:  
230°C) son suspendidos en 25 ml de piridina anhidra y  
son mezclados con agitación, en porciones, con 1,87 g  
de clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico. Se con  
tinúa agitando durante una hora más, se separa la piri  
25 dina por destilación, se agita el residuo durante 3 ho



ras con 100 ml de agua, se filtra con succión y se recristaliza el residuo en isopropanol. Rendimiento: 1,25 g (33,2 % de la teoría), punto de fusión: 148-150°C (en isopropanol).

5

Ejemplo 131.

2-(N-isonicotinoil-piperazino)-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina.

10

2,6 g de 2-piperazino-4-(1-óxido-tiomorfolino)-5-nitro-6-metilmercapto-pirimidina (punto de fusión 230°C) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 130 con 2,50 g de clorhidrato de cloruro de ácido isonicotínico. Rendimiento: 17,5 % de la teoría, punto de fusión: 140-142°C. (en isopropanol).

15

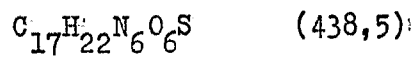
Ejemplo 132.

2-(N-carboxiacriloil-piperazino)-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina.

20

Preparada de modo análogo al Ejemplo 114 a partir de 2-piperazino-6-metil-5-nitro-4-(1-óxido-tiomorfolino)-pirimidina y anhídrido de ácido maleico. Punto de fusión: sinterización a partir de 95°C.

25



Calc.: C 46,55 H 5,05 S 7,31

Enc.: 46,50 5,32 7,26

5

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 20 de Agosto de 1973, bajo el Nº P 23 41 925.2 y el 26 de junio de 1974, Nº P 24 30 644.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

#### REIVINDICACIONES

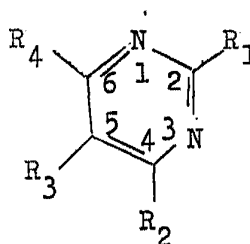
20

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:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirimidinas de la fórmula general I

B



(I)

5

en la que  $R_1$  significa un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo morfolino, tiomorfolino, 1-óxi dotiomorfolino o 1,1-dióxido-tiomorfolino, o un radical piperazino, que en posición 4 puede estar sustituido con un radical alcanilo o alquenoilo de 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo metoxi, carboxilo o acetilo, con un radical aminocarbonilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o con un radical metoximetilo, con un radical piridinoilo, saliciloilo, furanoilo o alcoholisulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono;  $R_2$  significa un grupo morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino o 1,1-dióxidotiomorfolino o un radical piperazino que en posición 4 puede estar sustituido con un radical alcanilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo acetilo;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, un grupo nitro, ciano, formilo o acetilo; y  $R_4$  significa un átomo de hi-

25

Ag





ficados mencionados al comienzo para  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$ , se ha  
ce reaccionar con un compuesto de la fórmula general  
III,

5

H - A

(III)

en la que A posee los significados mencionados al co-  
mienzo para  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_4$ , y en caso deseado, a conti-  
10 nuación, para la preparación de compuestos con un gru-  
po piperazino libre se separa un grupo protector even-  
tualmente presente, y/o se transforma un grupo tiomor-  
folino presente en un compuesto de la fórmula general  
I, por oxidación, en el correspondiente compuesto de  
15 tiomorfolino-1-óxido o de tiomorfolino-1,1-dióxido,  
y/o un compuesto obtenido con un grupo piperazino li-  
bre se acila o se carbamoila en caso deseado a conti-  
nuación y/o se nitra un compuesto obtenido de la fór-  
mula general I, en que  $R_3$  representa un átomo de hidró-  
20 geno y/o el compuesto de la fórmula general I así ob-  
tenido se transforma en caso deseado a continuación  
en sus sales por adición de ácido fisiológicamente  
compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en

pg



un disolvente.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica terciaria o inorgánica.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -20º y + 250ºC.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirimidinas.

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

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

15 Madrid,  
P.A.

29 DIC. 1975

Alberto de Eizaburu  
Por Poder.

20

25

2-12-75

- 112 -

MPB.-