

1 82888



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

1 82888

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE PTERIDINA",
a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie.
Société Anonyme, domiciliada en Basilea (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que puede obtenerse el 2-amino-6-
-hidroxi-8-pteridil-aldehído, condensando la 2,4,5-triamino-
-6-hidroxi-pirimidina en solución débilmente ácida con un
cetoheptosa y oxidando la 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxi-
5. butil-pteridina obtenida por medio de un agente de oxidación
capaz de provocar una escisión glicólica. La condensación
puede ser efectuada en presencia de hidrazina. Como agente
oxidante pueden ser utilizados ventajosamente, por ejemplo,
10. el periodato de potasio, el tetra-acetato de plomo y el
minio (Pb_3O_4).

El producto del procedimiento es una substancia utilizada
en la síntesis del ácido fólico.

EJEMPLO 1.

Se calientan en un baño de vapor, introduciendo dióxido
15. de carbono, 10 partes en peso de dihidrocloruro de 2,4,5-

182888

12



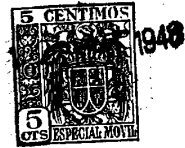
- triamino-6-hidroxi-pirimidina, 12 partes en peso de d-fructosa, 12,8 partes en peso de acetato de sodio ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) y 120 partes en peso de agua. Transcurridos algunos minutos, la disolución es completa, y algunos instantes más tarde se forma un precipitado. Al cabo de 4 horas y media se enfría, se orea el precipitado formado, se le lava con agua, con alcohol y con éter, y se le seca a 80°C . El rendimiento es de 2 partes en peso. El producto bruto puede ser utilizado tal cual para la preparación del 2-amino-6-hidroxi-8-pteridil-
- 5.
10. -aldehído. Un producto puro es obtenido por recristalización en agua caliente y añadiendo carbón activo. El polvo amarillento y microcristalino obtenido así, se descompone desde 280°C . sin fundirse.

- Se disuelven en caliente 30 partes en peso de 2-amino-6-
15. -hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina en 5000 partes en volumen de ácido acético al 10%. Agitando, se añade gota a gota, en 2 horas, a 80° , una solución de 67,5 partes en peso de tetra-acetato de plomo en 1000 partes en volumen de ácido acético glacial. Después se añade ácido sulfúrico en cantidad equivalente a la de las sales de plomo, y se continúa agitando todavía algunos instantes, después de haber añadido 10 partes
20. en peso de carbón activo. La solución es filtrada en caliente y concentrada en el vacío hasta 500 partes en volumen. Después de haberla dejado enfriar se orea, se lava el precipitado con
25. agua, alcohol y éter, y se seca a 80°C . Rendimiento: 14,2 partes en peso.

EJEMPLO 2.

- Se calienta durante 7 horas en un baño de vapor, una mezcla de 18,8 partes en peso de hidrocloreuro de 2,4,5-
30. -triamino-6-hidroxi-pirimidina, 14,6 partes en peso de acetato

182888



- de sodio ($\text{CH}_2\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$), 7 partes en peso de ácido acético glacial, 19,2 partes en peso de d-fructosa, 6 partes en peso de hidrato de hidrazina y 180 partes en peso de agua. Es ventajoso reemplazar el aire contenido en el recipiente
5. por un gas inerte, tal como el dióxido de carbono o el ázoe, a fin de evitar que la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina se oxide. Al principio de la operación se forma una solución límpida, después, más tarde, el producto de condensación se separa bajo forma sólida. Después de haberlo dejado enfriar
10. se orea, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca a 80° C. El rendimiento es de 16,3 partes en peso. Un producto puro puede ser obtenido por disolución del producto bruto en el ácido fórmico a 100%, por tratamiento de esta solución por carbón activo y por precipitación con agua. La 2-amino-6-
15. -hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina se presenta bajo forma de un polvo de color moreno-claro, amorfo, descomponiéndose desde 280°C. sin fusión.
- Este compuesto es transformado en 2-amino-6-hidroxi-8-pteridil-aldehído según los datos del Ejemplo 1.
20. EJEMPLO 3.
- Se calientan a 80° C. con agitación enérgica, 321 partes en peso de hidrocloreuro de 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina, 270 partes en peso de l-sorbosa, 320 partes en peso de acetato de sodio anhidro, 270 partes en peso de ácido acético
25. glacial, 83 partes en peso de hidrato de hidrazina y 1800 partes en peso de agua. A dicha temperatura, desde luego tiene lugar una disolución completa, después, pasados algunos instantes, la 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina comienza a separarse. Después de haber agitado durante 6 horas,
30. a la temperatura indicada, déjase enfriar hasta la temperatura

182888



- ambiente, y se separa la 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina bruta (180 partes en peso) por filtración. Para purificar este producto, se disuelven 100 partes en 1000 partes en peso de ácido clorhídrico normal, mantenido en ebullición; se decolora por medio de carbón activo y se filtra. La 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina es precipitada en el filtrado por adición de una solución de 95 partes en peso de acetato de sodio anhidro en 150 partes en peso de agua. Para efectuar la purificación completa, se recristaliza finalmente en 100 partes en peso de agua hirviendo.

- Se mezclan 50 partes en peso de 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina con 200 partes en volumen de ácido sulfúrico 3-normal, y el conjunto es agitado durante 15 minutos. Para eliminar las impurezas, se añaden 5 partes en peso de agente adsorbente al silicato, y se continúa agitando durante 15 minutos todavía. Seorea, después se añade al filtrado 200 partes en volumen de agua y 50 partes en peso de periodato de potasio cristalizado. La mezcla es agitada durante 1 hora; enseguida es adicionada con 200 partes de agua suplementarias y se continúa agitando durante 4 horas todavía; después se deja reposar la mezcla reaccional durante 10 horas en heladora. El precipitado es separado, después es lavado cuidadosamente con agua y metanol. Se obtienen 25 partes en peso de 2-amino-6-hidroxi-8-pteridil-aldehído bruto, pudiendo ser purificado dispersándolo en 70 partes de agua, añadiendo a la mezcla ácido clorhídrico concentrado hasta una disolución completa, tratándolo por el carbón activo, filtrándolo y adicionándole al filtrado, agitándolo, 600 partes de agua.

1 82888

12



Los cristales obtenidos se descomponen desde 280^o C., sin fundirse. El compuesto reacciona con los reactivos de aldehído usuales; la solución en el ácido fórmico toma una coloración violeta cuando es agitada con la fucsina decolorada por el ácido sulfuroso. La difenil-hidrazona del aldehído es un polvo microcristalino, de color anaranjado, que es insoluble en los disolventes habituales.

5.

EJEMPLO 4.

50 partes en peso de 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-
10. -pteridina, preparada según los Ejemplos 1, 2 ó 3, son disueltas en 2000 partes en volumen de ácido nítrico 4-formal. Se añade, en 2 horas, en pequeñas porciones, 400 partes en peso de minio (Pb₃O₄) y se enfría la mezola reaccional de tal manera que la temperatura no exceda de +25^o C. Se adicionan todavía 110 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado
15. (D=1,84) y 5 partes en peso de carbón activo; después se separa el sulfato de plomo, precipitado, por filtración. El filtrado, limpio, de color amarillo-claro, es ajustado a un pH de 5-6 por la adjucción de hidróxido de sodio concentrado,
20. agitando y enfriando de tal manera que la temperatura no pase de +20^o C. El aldehído formado es creado, lavado consecutivamente con agua, metanol y éter, y secado enseguida a 80^oC. El rendimiento es de 32 partes en peso.

15.

20.

25.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

1 8 2 8 8 8



NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de las patentes suizas Nº 20.909 del 13 de Marzo de 1947, Nº 22.370 del 25 de Abril de 1947, y Nº 22.977 del 14 de Mayo de 1947, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina, caracterizado por el hecho de que para la preparación de 2-amino-6-hidroxi-8-pteridil-aldehído se condensa, en solución débilmente ácida, la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-10. -pirimidina con un cetohehexosa, y que la 2-amino-6-hidroxi-8-tetrahidroxibutil-pteridina formada es oxidada por medio de agentes oxidantes capaces de provocar una escisión glicólica.

15. 2ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la condensación de la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-15. -pirimidina con un cetohehexosa es efectuada en presencia de hidrazina.

20. 3ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza como agente oxidante el periodato de potasio.

25. 4ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza como agente oxidante el tetra-acetato

182888



de plomo.

5ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza como agente oxidante el minio (Pb_3O_4).

5. 6ª.- Procedimiento de preparación de un derivado de pteridina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Madrid, a 12 de Marzo de 1948.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anonyme.

p.a.

JUAN M. TORRES

E. D.