



345991

345991

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

Dr. KARL THOMAE G.m.b.H de nacionalidad alemana, residen
te en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PTERIDINAS"

Memoria descriptiva

5 En la Patente española nº 242.673 se ha protegido la
obtención de pteridinas que están sustituidas cuatro ve-
ces en las posiciones 2, 4, 6 y 7, representando uno de
los sustituyentes un anillo heterocíclico que contiene ni-
trógeno, representando otros dos sustituyentes grupos ami-
no opcionalmente sustituidos o anillos heterociclicos que
contiene nitrógeno y poseyendo el cuarto de los sustituyentes uno de los significados mencionados o representa

345991

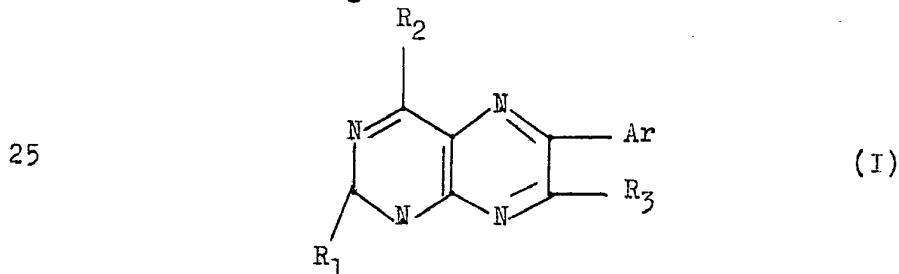


V. 1968

10 hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o ari-
lo o un grupo hidroxilo o mercapto libre o sustituido .
Estos compuestos presentan actividades dilatadora de las
coronarias, antipirética , analgesica y sedante.

15 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que, de
acuerdo con el procedimiento de la citada patente o, bien
de acuerdo con métodos análogos conocidos, pueden obtener
se compuestos que poseen actividad cardiovascular intensa,
especialmente dilatadora de las coronarias, si se introdu
cen ciertos sustituyentes de los compuestos antes mencio
nados en posiciones exactamente definidas.

20 Por consiguiente, el presenta invento se refiere a
un procedimiento para la obtención de nuevas pteridinas
de la fórmula general

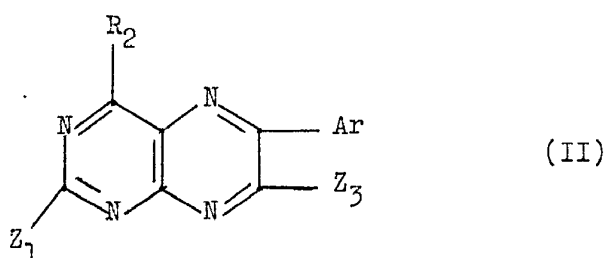


30 en que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente susti-
tuido por átomos de halógeno, grupos nitro o hidroxilo,
grupos alcoholo inferior o alcoxi inferior, R₁ y R₂, que
pueden ser iguales o diferentes, representan grupos pirro
lidino, piperidino o piperazino opcionalmente sustituidos
por un grupo hidroxilo o grupos alcoholo inferiores y uno



35 de estos grupos puede representar tambien un grupo morfolino opcionalmente sustituido por grupos alcoholo inferiores, y R_2 representa un grupo dialcohol - amino inferior alcoholcicloalcoholamino o alcohol - aralcoholamino sustituidos por uno o más grupos hidroxilo.

40 De acuerdo con el invento, los nuevos compuestos se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula



45 en la que Ar y R_2 tiene los significados antes indicados y Z_1 y Z_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de halógeno o grupos hidroxilo o mercapto sustituidos, pudiendo uno de estos grupos poseer ya los significados antes indicados para R_1 o, bien R_3 , con compuestos de fórmula R_1H y R_3H , pudiendo R_1 y R_3 ser iguales o
50 diferentes y poseer los significados antes mencionados.

55 El procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre la ambiente y 220° , opcionalmente en presencia de un disolvente y en presencia de un agente fijador de ácido. La temperatura de la reacción se elige con respecto a los grupos Z_1 y Z_3 que han de intercambiarse y también con respecto a las aminas de fórmula R_1H y R_3H que se usen. Si han de intercambiarse átomos de halógeno, en general solo

345991



NOV. 1968

60 se requieren temperaturas ligeramente elevadas mientras
que el intercambio de grupos mercapto sustituidos y de
grupos hidroxilo sustituidos tiene lugar generalmente só-
lo a temperaturas más elevadas, siendo en algunos casos
apropiado, bien añadir un acelerador de la reacción, de
preferencia en forma de una sal de cobre o en una sal de
65 la amina empleada con un ácido, o bien trabajar en reci-
piente cerrado, o ambas cosas a la vez.

Como sustituyentes para los grupos hidroxilo o mercap-
to Z_1 y Z_3 se consideran, por ejemplo, grupos alcoholó in-
feriores aralcoholo o arilo.

70 Como disolventes pueden servir disolvente inertes, or-
gánicos, tales como acetona, benceno, dioxano, o dimetil-
formamida, según la elección y, como agentes fijadores de
ácido, bases orgánicas, terciarias o inorgánicas, tales co-
mo hidróxidos o carbonatos alcalinos o trialcoholaminas o
75 también puede usarse un exceso suficiente de las aminas
 R_1H y/o R_3H empleadas. Estas últimas pueden también ser-
vir como disolventes.

Si deben introducirse dos grupos iguales R_1 y R_3 se
usa al menos la cantidad molar doble o un exceso del com-
80 puesto $R_1H = R_3H$ por mol de compuesto II. Si deben intro-
ducirse grupos R_1 y R_3 diferentes, la reacción puede lle-
varse a cabo escalonadamente; si los grupos Z_1 y Z_3 son
iguales, es decir, si ambos grupos representan átomos de

345991



1968

85 halógeno, se intercambia primero el grupo Z_1 contra el grupo R_1 y en la segunda etapa de la reacción se intercambia el grupo Z_3 contra el grupo R_3 ; si uno de estos grupos intercambiables, representan un átomo de halógeno y el otro grupo un grupo mercapto, o hidroxilo sustituido, por lo general se intercambia primero el átomo de halógeno.

90 Los compuestos de fórmula II usados como materiales de partida pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente española citada, por ejemplo, los compuestos de fórmula II pueden obtenerse a partir de la correspondiente 6-aril-2,4,7-tricloropteridina por reacción con una hidroxialcohilamina.

95 Además de los compuestos de partida mencionados en los ejemplos subsiguientes, se prepararon los siguientes nuevos compuestos de partida no descritos todavía en la bibliografía:

100 4-etanol-isopropanol-amino-7-cloro-2-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina, p. de f. 105 - 110.

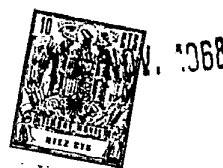
7-etoxi-4-diisopropanol-amino-2-morfolino-6-fenil-pteridina, p. de f. 203 - 205.

105 7-benciloxi-4-diisopropanol-amino-2-morfolino-6-fenil-pteridina, P; de f. 226 - 227.

4-diisopropanolamino-2-morfolino-7-fenoxi-6-fenil-pteridina, p. de f. 148 - 150.

7-etiltio-4-diisopropanolamino-2-morfolino-6-fenil-pteridina

345991



p. de f. 202 - 203.

110 Los nuevos compuestos poseen, como ya se dijo al principio, sobre todo una actividad dilatadora de la coronaria, especialmente acusada y de larga duración, que excede considerablemente la de los compuestos descritos en la patente española citada. Para esta acusada actividad, las posiciones indicadas de los sustituyentes individuales son
115 esenciales. A pesar del muy buen efecto, la toxicidad de los compuestos de acuerdo con el invento es extremadamente baja. Por consiguiente, el alcance terapéutico es extraordinariamente grande y la compatibilidad, muy buena,

120 Los siguientes compuestos poseen una actividad especialmente acusada:

4-etanolisopropanolamino-7-(3'-hidroxipiperidino)-2-pirrolidino-6-fenil-pteridina.

4-etanolisopropanolamino-7-(2'-metilmorfolino)-2-pirrolidino-6-fenil-pteridina.
125

4-etanolisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-pirrolidino-6-fenil-pteridina.

4-etanolisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino-7-piperidino-6-fenil-pteridina.

130 4-etanolisopropanolamino-7-(3'-hidroxipiperidino)-2-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.



345991

Ejemplo 1

- 135 a) 7,8 g (0,02 mol) de 4-etanolisopropanolamino-2,7-dicloro-6-fenilpteridina (p. de f. 196 - 198 $\frac{1}{2}$, obtenida a partir de 2, 4, 7-tricloro-6-fenil-pteridina o 2,7-dicloro-4-iodo-6-fenil-pteridina por reacción con etanolisopropanolamina en dioxano mientras se enfria) u 8,5 g (0,02 moles) de 4-etanolisopropanolamino-7-cloro-2-pirrolidino-6-fenil-pteridina (P. de f. 188-140 190, obtenida a partir del mencionado compuestos 2,7-dicloro por reposo durante aproximadamente 1 hora con pirrolidina en dioxano aproximadamente 30 $\frac{1}{2}$) se calentaron con 25 ml de pirrolidina a reflujo durante 1 hora. La solución oscura, todavía ca
145 liente, se vertió en aproximadamente 500 ml de agua, con lo que el producto de la reacción se separó en forma de precipitado amarillo. Después de reposar durante cierto tiempo, fué filtrado, lavado con agua y secado. Rendimiento: 8,3 g (95% del teórico). Con el fin de purificar el producto, se
150 precipito de nuevo desde su solución en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N y se recristalizó una vez en metanol y una vez en cloruro de etileno-ciclohexano (1:1). La 4-etanolisopropanolamino-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina así obtenida funde a 198-200 $\frac{1}{2}$.
- 155 b) 9,2 g (0,02 moles) de 7-cloro-4-diisopropanolamino-2-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 191 - 195 $\frac{1}{2}$, preparada como se ha indicado en el ejemplo la) se calentaron con 20 ml de pirrolidina durante 1 hora a reflujo. El tra-



V. 1968

345991

160 tamiento ulterior se realizó como se ha descrito en el ejemplo 1a. Rendimiento: 9,1 g (92% del teórico). Después de recristalizar dos veces en metanol-dioxano (5:1) la 4-diisopropanolamino-2-morfolino-7-pirrolidino-6-fenil-pteridina funde a 216-218°.

165 c) Por una reacción análoga de la 2,7-dicloro-4-diisopropanolamino-6-fenil-pteridina (p. de f. 186-187°) con N-metil-piperazina se obtuvo también la 4-diisopropanolamino-2,7-di-(N-metil-piperazino)-6-fenil-pteridina, p. de f. 130-132°. Rendimiento 97% del teórico.

Ejemplo 2

170 4,2 g (0,01 moles) de 7-cloro-4-diisopropanolamino-2-metiltio-6-fenil-pteridina (p. de f. 199-201°, obtenida a partir de 4,7-dicloro-2-metiltio-6-fenil-pteridina por reacción con diisopropanolamina en dioxano mientras se enfria) se calentaron con 20 ml de pirrolidina en presencia
175 de una pequeña cantidad de sulfato de cobre durante 2 horas, aproximadamente a 200° en autoclave. Cuando la solución oscura obtenida fué vertida en unos 400 ml de agua, el producto de la reacción se separó en forma de precipitado de color naranja. Se reprecipito inmediatamente desde su solución en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N. Rendimiento: 3,0 g (63% del teórico). Después de recristalizar dos veces en metanol, la 4-diisopropanolamino-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina funde
180 a 220-223°.



1968

345991

185 Ejemplo 3

5,1g(0,01 moles) de 4-etanolisopropanolamino-2,7-di
fenoxi-6-fenil-pteridina (obtenida a partir de 4-etanol
sopropanolamino-2,7-dicloro-6-fenil-pteridina calentando
con fenolato sódico en fenol) se calentaron con 50 ml de
190 pirrolidina en presencia de 1 g de clorhidrato de pirro-
lidina a 120° durante 12 horas en autoclave. Después de
concentrada la solución de reacción hasta aproximadamen-
te la mitad de su volumen, se vertió en aproximadamente
300 ml de agua, después de lo cual, tras un corto tiempo,
195 el producto de la reacción se separó como precipitado ama-
rillo amorfo. Este precipitado fué filtrado, lavado con
agua y secado. Rendimiento 80% del teorico. Con el fin de
purificar el producto, se precipitó una vez de su solu-
ción en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N
200 y se recrystalizó dos veces en metanol y una en cloruro
de etileno-ciclohexano (1:1). La 4-etanol-isopropanol-ami-
no-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina así obtenida fun-
de a 196-199°.

Ejemplo 4

205 4,8 g (0,01 moles) de 4-diisopropanolamino-2-metil-
tio-7-fenoxi-6-fenil-pteridina (p. de f. 192 - 193°) o
5,2 g (0,01 moles) de 4-diisopropanolamino-2,7-difenoxi-
6-fenil-pteridina (p. de f. 70-100°, obtenidas ambas sus-
tancias de partida a partir de 7-cloro-4-diisopropanolamino-



345991

- 210 2-metiltio-6-fenil-pteridina, respectivamente 2,7-dicloro-4-diisopropanolamino-6-fenil-pteridina, por calentamiento con fenolato sódico en fenol) se calentaron con 30 g de 3-hidroxipiperidina en presencia de clorhidrato de 3-hidroxi-piperidina a 120 - 130° durante aproximadamente 12 horas. Después de haber expulsado por destilación la amina en exceso con vacío y de haber recogido el residuo obtenido en aproximadamente 400 ml de agua, la 4-diisopropanolamino-2,7-di-(3'-hidroxipiperidino)-6-fenil-pteridina se separó como precipitado amarillo amorfo. Rendimiento: 3,5 o bien 4,1 g (65 - 76% del teórico). Después de reprecipitar una vez de una solución en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N y de recrystalizar dos veces en metanol-agua (1 : 1) el compuesto funde a 212-213.
- 225 Ejemplo 5
- 5,3 g (0,01 moles) de 4-diisopropanolamino-2-morfolino-7-feniltio-6-fenil-pteridina (P. de f. 202-203°) ó 5,5 g (0,01 moles) de 7-benciltio-4-diisopropanolamino-2-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 198-199°, preparadas ambas sustancias de partida a partir de 7-cloro-4-diisopropanolamino-2-morfolino-6-fenil-pteridina por calentamiento con tiofenolato sódico o, bien, bencilmercaptida de sodio en tiofenol, o bien, en bencilmercaptano y dioxano) se calentaron con 15 g de 3-hidroxipiperidina en presencia de sulfato de cobre durante tres horas a reflujo. Cuando
- 230
- 235






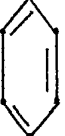
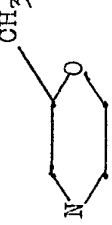


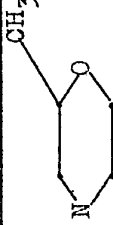

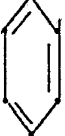
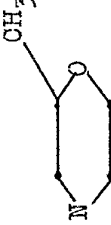


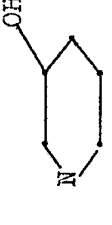




1968

345991

la mezcla de reacción fué recogida en 400 ml de agua se separó la 4-diisopropanolamino-7-(3'-hidroxipiperidino)-2-morfolino-6-fenil-pteridina en forma de precipitado amarillo. Rendimiento: 3,0 g cada vez (aproximadamente al 60% del teorico). Para su purificación, la sustancia fué reprecipitada una vez de su solución en ácido clorhídrico 0,1N por medios de amoniaco 2N, y recristalizada una vez en metanol-agua (2:1) y una vez en benceno. El compues así obtenido fúnde a 189-192°.

245 En la tabla siguiente se mencioana cierto número de otros compuestos de la fórmula general I. Se produjeron de manera análoga a los ejemplos antes descrito en detalle:

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	p. f. (°C)	Preparado de acuerdo con el ejemplo
250		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHOH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			131 - 134	1, 5
255		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHOH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			125 - 130	1
260		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHOH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			110 - 125	1, 5
265		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHCH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			107 - 130	1, 5
270		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHOH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			115 - 135	1, 5
275		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \text{CHOH-CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{matrix}$			160 - 165	1, 3, 4,

345991



345991



- 13 -

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	p. f. (°C)	Preparado de acuerdo con el ejemplo
280		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			104 - 118	1, 5
285		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			112 - 137	1, 5
290		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			110 - 122	1, 5
295		$N(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH})_2$			112 - 140	1,
300		$N(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH})_2$			105 - 125	1,
		$N(\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_2\text{H}_4\text{OH})_2$			188 - 190	1, 5
		$N(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OH})_2$			160 - 162	1, 4
		$N(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH-CH}_2\text{OH})_2$			207 - 209	1, 4

345991

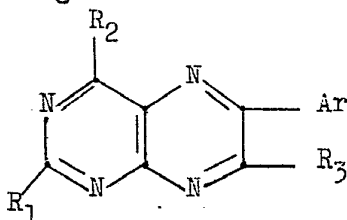


305 Los compuestos de acuerdo con el invento, para su ad-
ministración farmacéutica, pueden incorporarse en las pre-
paraciones farmacéuticas usuales. La dosis individual pa-
ra adultos asciende a 5-200 mg, de preferencia a 10-100 mg.

310 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Ale-
mania el día 14 de Octubre de 1.966 con el número T 32 276
IVd/12 p se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo
4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

315 1) Procedimiento para la obtención de nuevas pteridi-
nas de fórmula general



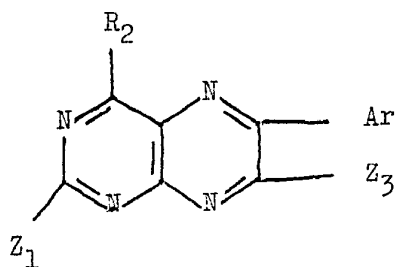
(I)

320 en que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente susti-
tuido por átomos de halógeno, grupos nitro o hidroxilo, gru-
pos alcoholo o alcoxi inferiores R_1 y R_3 , que pueden ser
iguales o diferentes, representan grupos pirrolidino, piperi-
dino piperazino, opcionalmente sustituidos por un grupo
325 hidroxilo o grupos alcoholo inferiores y uno de estos grupos
representan tambien un grupo morfolino opcionalmente sus-
tituido por grupos alcoholo inferiores, R_2 representa un



345991

330 grupo dialcoholamino alcohol-cicloalcoholamino o alcoholalcoholamino inferiores sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, caracterizado por hacer reaccionar a temperaturas entre la ambiente y 220° un compuesto de fórmula



335 en que Ar y R₂ tiene los significados antes indicados y Z₁ y Z₃ que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de halógeno o grupos hidroxilo o mercapto sustituidos, pudiendo uno de estos grupos tener ya los significados indicados antes para R₁, o bien R₃, con compuestos de formulas
340 R₁ H y R₃ H, pudiendo R₁ y R₃ ser iguales o diferentes, y poseyendo las significaciones indicadas anteriormente.

2).- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizada por realizar la reacción opcionalmente en presencia de un agente fijador de ácido.

345 3).- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por usar un exceso de las aminas R₁H y/o R₃H como agente fijador de ácido.

4).- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª caracterizado por llevar a cabo la reacción opcionalmente
350 en presencia de un disolvente inerte.



1968

345991

5) Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado por usar como disolvente un exceso de aminas K_1H y/o R_3H .

355 6) Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª caracterizado por llevar a cabo la reacción opcionalmente en presencia de un catalizador de la reacción

7) Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 4ª y 6ª, caracterizado por llevar a cabo la reacción opcionalmente en un recipiente cerrado.

360 8) Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por llevar a cabo escalonadamente el intercambio de los sustituyentes Z_1 y Z_3 contra los sustituyentes K_1 y R_3 .

9) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PTERIDINAS"

365 Esta Memoria consta de 16 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 11 de Octubre 1967