



345992

345992

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 residente en Biberach  
an der Riss (República 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 veces en las posiciones 2,4,6 y 7, representando uno de los sustituyentes un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, representando otros dos sustituyentes grupos amino opcionalmente sustituidos o anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno y teniendo el cuarto de los sustituyentes uno de los significados antes mencionados o representando hidrógeno, halógeno, un grupo alcohol, aralcohol, o arilo o un grupo hidroxilo o mercapto libre o sustituidos.

345992

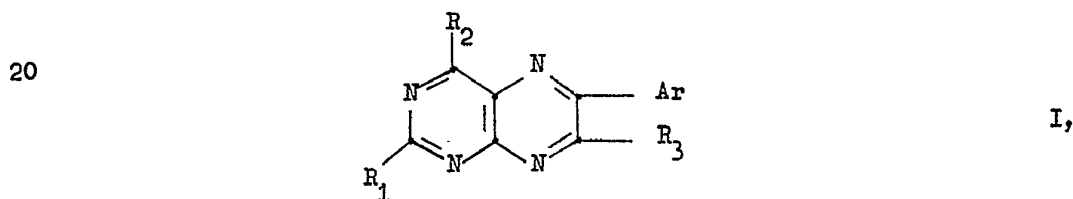


1968

10 Estos compuestos muestran actividad dilatadora de las coronarias, anti-  
pirética , analgésica y sedante.

15 Sorprendentemente se ha visto ahora que, de acuerdo con el procedi-  
miento de la mencionada patente o bien, de acuerdo con métodos conocidos  
análogos, pueden obtenerse compuestos que poseen actividad cardio-vas-  
cular acusada, en especial dilatadora de las coronarias, si ciertos sug-  
tituyentes de los antes mencionados se introducen en posiciones exacta-  
mente definidas.

Por consiguiente, el presente invento se refiere a procedimientos  
para la obtención de nuevas pteridinas de fórmula general.



25 en la que Ar representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido por  
átomos de halógeno, grupos nitro o hidroxilo, grupos alcoholilo o alcoxi  
inferiores, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan  
grupos pirrolidino, piperidino o piperazino, opcionalmente sustituidos  
por un grupo hidroxilo o grupos alcoholilo inferiores y uno de estos gru-  
pos puede representar también un grupo morfolino opcionalmente susti-  
30 tuido por grupos alcoholilo inferiores, y R<sub>2</sub> representa un grupo dialcoholil-  
amino inferior, alcoholilo-ciclo-alcoholilamino o alcoholil-aralcoholilamino  
sustituidos por uno o más grupos hidroxilo.

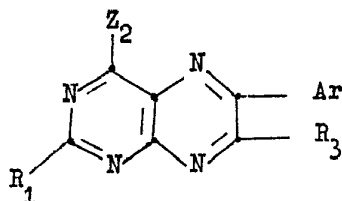
De acuerdo con el invento, los nuevos compuestos se obtienen por la  
reacción de un compuesto de fórmula



NOV. 1968

345992

35



II,

40

en la que Ar, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados mencionados y Z<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o mercapto sustituido, con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>H en que R<sub>2</sub> tienen los significados antes mencionados.

45

El procedimiento se lleva a cabo a temperatura 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 al grupo Z<sub>2</sub> que ha de intercambiarse y también con respecto a la amina de fórmula R<sub>2</sub>H que se use. Si han de intercambiarse átomos de halógeno, se requieren en general solo temperaturas ligeramente elevadas, mientras que el intercambio de grupos mercapto sustituidos y grupos hidroxilo sustituidos tiene lugar, en general, sólo a temperaturas más elevadas; en algunos casos es conveniente añadir un catalizador de la reacción, de preferencia en forma de una sal de cobre o de la sal de la amina empleada con un ácido, o trabajar en recipiente cerrado, o ambas cosas a la vez.

55

Como sustituyentes para los grupos hidroxilo o mercapto Z<sub>2</sub> se consideran, por ejemplo, grupos alcoholo inferiores, aralcoholo o arilo.

60

Como disolventes pueden servir disolventes orgánicos inertes, tales como acetona, benceno, dioxano o dimetilformamida, de acuerdo con la elección, y como agentes fijadores de ácido bases inorgánicas o bases orgánicas terciarias, tales como hidróxidos alcalinos carbonatos alca-

345992



NOV. 1968

linos o trialcoholamias o un exceso suficiente de la amina  $R_2H$  usada.

Esta última puede servir al mismo tiempo como disolvente.

65 Los compuestos de fórmula II usados como materiales de partida pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento de la mencionada patente española; pueden obtenerse compuestos de fórmula II, por ejemplo, a partir de 2,7-dicloro-4-alcoholmercapto-6-aril-pteridina por reacción con compuestos de fórmula  $R_1H$  y  $R_3H$ .

70 Los nuevos compuestos poseen, como ya se ha dicho al principio, sobre todo una actividad dilatadora de las coronarias especialmente acusada y de larga duración, que excede considerablemente la de los compuestos descritos en la citada patente española. Para esta acusada actividad son esenciales las posiciones indicadas de los sustituyentes individuales. A pesar del efecto muy bueno, la toxicidad de los compuestos según el invento es extremadamente baja. Por tanto, el alcance terapéutico es extraordinariamente grande y la compatibilidad, muy buena.

75 Los siguientes compuestos poseen actividad especialmente acusada:  
4-etanolisopropanolamino-7-(3'-hidroxipiperidino)-2-pirrolidino-6-fenil-pteridina;  
4-etanolisopropanolamino-7-(2'-metilmorfolino)-2-pirrolidino-6-fenil-pteridina;  
80 4-etanolisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-pirrolidino-6-fenil-pteridina;  
4-etanolisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-piperidino-6-fenil-pteridina;  
85 4-etanolisopropanolamino-7-(3'-hidroxipiperidino)-2-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina;

345992



V. 1968

El siguiente ejemplo se da para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo

90 a) 2,0 g (0,005 moles) de 4-etiltio-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina (p. de f. 203-207<sup>o</sup>, obtenida a partir de 4-etiltio-2,7-dicloro-6-fenil-pteridina por calentamiento de la misma durante un corto tiempo a reflujo con pirrolidina) se calentaron con 20 ml de etanolisopropanolamina en presencia de clorhidrato de etanolisopropanolamina durante aproximadamente 8 horas a reflujo. Luego, se eliminó por destilación la amina en exceso con vacío en la medida máxima posible y el residuo se recogió en 200 ml de agua, separándose la 4-etanolisopropanolamino-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina. Para purificarla, se reprecipitó una vez, de su solución en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N, se re-  
95 cristalizó una vez en metanol y una vez en cloruro de etileno ciclohexano (1:1). Rendimiento, 0,9 g (39% del teórico).

105 b) La 4-etanolisopropanolamino-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina (p. de f. 198-200<sup>o</sup>) se obtuvo también, de manera análoga a la reacción del compuesto 4-etiltio descrito bajo a), calentando a reflujo la 2,7-dipirrolidino-4-feniltio-6-fenil-pteridina (p. de f. 225-227<sup>o</sup>) o la 4-benciltio-2,7-dipirrolidino-6-fenil-pteridina con etanolisopropanolamina. El rendimiento ascendió a aproximadamente 45% del teórico.

110 En la tabla siguiente se menciona cierto número de otros compuestos de fórmula general I. Se produjeron de manera análoga al ejemplo antes descrito en forma detallada.



No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	p. de f. (°C)
1		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			131 - 134
2		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			125 - 130
3		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			110 - 125
4		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			107 - 130
5		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			115 - 135
6		$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{N} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \end{matrix}$			160 - 165

115

120

125

130

135



Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	P. de f. (°C)
7		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			104 - 118
8		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			112 - 137
9		$N(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)_2$			110 - 122
10					112 - 140
11					105 - 125
12					188 - 190
13					160 - 162
14					207 - 209

140

145

150

155

160

165

345992



NOV. 1968

170 Los compuestos de acuerdo con el invento, para su administración farmacéutica pueden incorporarse en la preparaciones farmacéuticas usuales. La dosis individual para adultos asciende a 5-200 mg, de preferencia a 10-100 mg.

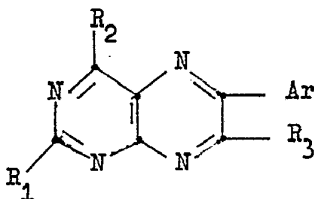
Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 14 de Octubre de 1966 con el número T 32 276 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

175

REIVINDICACIONES

1) Procedimiento para la obtención de nuevas pteridinas de fórmula general

180



I,

185

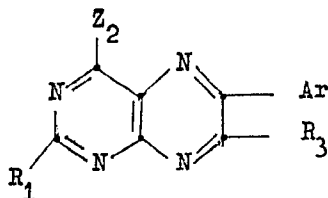
en la cual Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno grupos nitro o hidroxilo, grupos alcohilo o alcoxi inferiores, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos pirrolidino, piperidino o piperazino opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o grupos alcohilo inferiores uno de estos grupos representa también un grupo morfolino opcionalmente sustituido por grupos alcohilo inferiores, R<sub>2</sub> representa un grupo dialcohilo-amino inferior, alcoholcicloalcoholamino o alcohol aralcoholamino sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, caracterizado por hacer reaccionar a temperaturas entre la ambiente y 220º un compuesto de fórmula

190



1968

345992



II,

195

donde Ar, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados antes mencionados y Z<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o mercapto sustituidos, con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>H, teniendo R<sub>2</sub> el significado antes dicho.

200

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por llevar a cabo la reacción en presencia de un agente fijador de ácido

3). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por usar un exceso de la amina R<sub>2</sub>H como agente fijador de ácido.

205

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

5). Procedimiento según la reivindicación 4), caracterizado por usar como disolvente un exceso de la amina R<sub>2</sub>H.

210

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

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

215

8). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PTERIDINAS".



1968

345992

Esta Memoria consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 11 de Octubre de 1968

A handwritten signature or mark.