



1968

345993

345993

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

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 nitrogenado, representando otros dos sustituyentes grupos amino o anillos heterocíclicos nitrogenados eventualmente sustituidos y poseyendo el cuarto de los sustituyentes uno de los significados anteriores o representando hidrógeno, halógeno, un grupo alcohol, aralcohol o arilo, o un grupo hidroxilo o mercapto libres o sustituidos. Estos compuestos

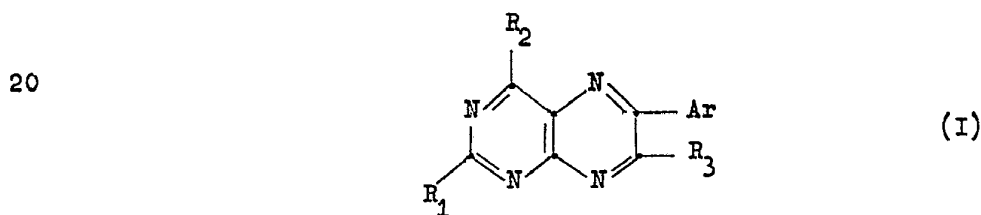


345993

10 muestran actividad dilatadora de las coronarias, antipirética, analgésica y sedante.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que, de acuerdo con el procedimiento de la mencionada patente o bien de acuerdo con métodos análogos conocidos, pueden obtenerse compuestos que poseen acusada actividad cardiovascular, especialmente dilatadora de la coronaria, si ciertos sustituyentes de los antes mencionados se introducen en posiciones exactamente definidas.

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



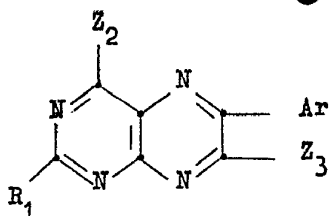
25 donde Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno, grupos nitro o hidroxilo, grupos alcoholo o alcoxi inferiores, R₁ representa un grupo dialcoholo-amino, inferior alcoholcicloalcoholamino o alcohol-aralcoholamino sustituidos por uno o más grupos hidroxilo y R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos morfolino, pirrolidino, piperidino, o piperazino, que pueden estar sustituidos por un grupo hidroxilo o grupos alcoholo inferiores.

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



345993

35



(II)

40

donde Ar y R_1 tienen los significados antes indicados y Z_2 y Z_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de halógeno o grupos hidroxilo o mercapto sustituidos, pudiendo uno de estos grupos tener también los significados ya indicados para R_2 o bien R_3 , con compuestos de fórmula R_2H y/o R_3H , pudiendo R_2 y R_3 ser iguales o diferentes y poseer los significados antes mencionados.

45

El procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre la ambiente y 220° , opcionalmente en presencia de un disolvente y en la 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 fórmulas R_1H y R_3H que se usen. Si han de intercambiarse átomos de halógeno, en general sólo se requieren temperaturas ligeramente elevadas, mientras que el intercambio de grupos mercapto sustituidos y de grupos hidroxilo sustituidos tiene lugar en general solamente a temperaturas más altas, siendo en algunos casos apropiados, bien 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, bien trabajar en vaso cerrado, o ambas cosas a la vez.

50

55

Como sustituyentes para los grupos hidroxilo o mercapto Z_1 y Z_3 se consideran, por ejemplo, grupos alcoholilo, aralcoholilo o arilo inferiores.

Como disolventes pueden servir disolventes orgánicos inertes, tales como acetona, benceno, dioxano, o dimetilformamida, según la elección



OCT. 1968

345993

60 y, como agentes fijadores de ácido, bases inorgánicas u orgánicas terciarias, tales como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos o trialcohilaminas o un exceso suficiente de las aminas R_1H y/o R_3H usadas. Estas últimas, al mismo tiempo pueden servir como disolventes.

65 Si se deben introducir dos grupos iguales R_2 y R_3 , se usa por lo menos una cantidad molar doble o un exceso del compuesto $R_2H = R_3H$ por mol del compuesto. II. Si deben introducirse grupos R_2 y R_3 diferentes, la reacción puede llevarse a cabo escalonadamente; si los grupos Z_2 y Z_3 son iguales, es decir, si ambos grupos representan por ejemplo, átomos de halógeno, el grupo Z_2 se intercambia primero por el grupo R_2 y en la
70 segunda etapa de la reacción se intercambia el grupo Z_3 contra el grupo R_3 ; si uno de estos grupos intercambiables representa un átomo de halógeno y el otro grupo un grupo mercapto o hidroxilo sustituidos, por lo general, se intercambia primero el átomo de halógeno.

75 Los compuestos de fórmula II usados como materiales de partida pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento de la patente española nº 242.673, los compuestos de fórmula II, por ejemplo, pueden obtenerse a partir de la correspondiente 6-aril-2,4,7-tricloropteridina por reacción escalonada, primero con un mercápturo alcalino y luego con una hidroxialcohilamina.

80 Además de los compuestos de partida mencionados en los ejemplos que siguen, se prepararon los siguientes nuevos compuestos de partida, no descritos aún en la bibliografía:

2-etanolisopropanolamino-7-cloro-4-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina, p. de f. 94-98^a,

85 7-cloro-2-diisopropanolamino-4-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina, p. de f. 97-103^a.

345993



2-etanolisopropanolamino-4-(2'-metilmorfolino)-7-fenoxi-6-fenil-pteridina, p. de f. 200-210^a,

2-diisopropanolamino-4-(2'-metilmorfolino)-7-fenoxi-6-fenil-pteridina,
90 p. de f. 211-213^a.

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

100 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el invento pero sin restringirlo.

Ejemplo 1

a) 9,2 g (0,02 moles) de 7-cloro-2-diisopropanolamino-4-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 177-179^a, obtenida a partir de 2,7-dicloro-4-morfolino-6-fenil-pteridina por calentamiento de la misma con diisopropanolamina en dioxano durante 5 horas) se calentaron a reflujo con 25 ml
105 de morfolina durante 30 minutos. La solución de color oscuro, todavía caliente, se vertió en aproximadamente 500 ml de agua, con lo que se separó el producto de la reacción en forma de precipitado amarillo. Después de
110 reposar durante algún tiempo, se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 9,2 g (90% del teórico). Con el fin de purificar el producto, se recristalizó una vez en metanol-agua (3:1) y una vez en benceno-ciclo



1968

345993

hexano (1:1). La 2-diisopropanolamino-4,7-dimorfolino-6-fenil-pteridina así obtenida funde a 176-178°.

115 b) Por reacción análoga de 7-cloro-2-diisopropanolamino-4-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 177-179°), pero con pirrolidina, durante una hora a reflujo, también se obtuvo la 2-diisopropanolamino-4-morfolino-7-pirrolidino-6-fenil-pteridina, de p. de f. 195-197°. Rendimiento, 92% del teórico.

120 Ejemplo 2

4,3 g (0,01 moles) de 4-etiltio-7-cloro-2-diisopropanolamino-6-fenil-pteridina (p. de f. 166-171°, obtenida a partir de 4-etiltio-2-,7-dicloro-6-fenil-pteridina calentándola a 60° durante 5 horas con diisopropanolamina en dioxano) o 4,8 g (0,01 moles) de 4-etiltio-2-diisopropanolamino-7-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 202-204°, obtenida a partir del monocloro-compuesto mencionado antes calentándolo a reflujo con morfolina en dioxano durante 1 hora) se calentaron con 30 ml de morfolina en presencia del clorhidrato de morfolina en autoclave durante 15 horas a aproximadamente 170°. Luego se eliminó por destilación con vacío en la medida posible la amina en exceso y el residuo se recogió en aproximadamente 400 ml de agua, separándose la 2-diisopropanolamino-4,7-dimorfolino-6-fenil-pteridina. Con el fin de purificar el producto, se reprecipitó de su solución en ácido clorhídrico 0,1N mediante amoníaco 2N, y se recristalizó una vez en metanol-agua (4:1) y una vez en benceno-ciclohexano (1:1). Rendimiento: 1,8 g (35% del teórico).

135

Ejemplo 3

a) 5,2 g (0,01 moles) de 2-diisopropanolamino-4-morfolino-7-fenoxi-6-fenil-pteridina (p. de f. 215-216°, obtenida a partir de 7-cloro-2-diisopropanolamino-4-morfolino-6-fenil-pteridina por calentamiento con fenolato



7. 1968

345993

140 sódico en fenol) se calentaron a reflujo con 50 ml de morfolina en presencia de 1 g de clorhidrato de morfolina durante 12 horas. Después de concentrar la solución de reacción hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se vertió en 300 ml de agua, separándose el producto de la reacción después de un breve tiempo en forma de precipitado amarillo amorfo.

145 Se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 3,9 g (76% del teórico). Para su purificación, se reprecipitó una vez de su solución en ácido clorhídrico 0,1N por medio de amoníaco 2N y se recristalizó una vez en metanol-agua (3:1) y una vez en benceno-ciclohexano (1:1). La 2-diisopropanolamino-4,7-dimorfolino-6-fenil-pteridina así obtenida funde a

150 175-178°.


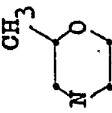

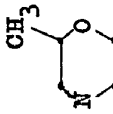


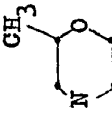
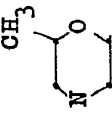

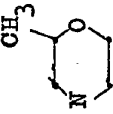


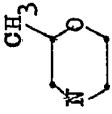
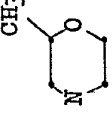

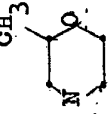


b) Por reacción análoga de 2-diisopropanolamino-4-morfolino-7-fenoxi-6-fenil-pteridina (p. de f. 215-216°) pero calentando durante 12 horas con pirrolidina a presión hasta 120°, se obtuvo también la 2-diisopropanolamino-4-morfolino-7-pirrolidino-6-fenil-pteridina, p. de f. 195-197°.

155 Rendimiento, 73% del teórico.

En la tabla siguiente se menciona cierto número de otros compuestos de fórmula general I. Se produjeron de manera análoga a los ejemplos antes descritos:



1968

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	p. de f. (°C)	Preparado según el ejemplo
1	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				189 - 191	1,3
2	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				87 - 95	1,3
3	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				100 - 140	1,3
4	$N \begin{matrix} C_2H_4OH \\ \\ CH_2-CHOH-CH_3 \end{matrix}$				110 - 120	1,3
5	$N \begin{matrix} C_2H_4OH \\ \\ CH_2-CHOH-CH_3 \end{matrix}$				110 - 120	1,3
6	$N \begin{matrix} C_2H_4OH \\ \\ CH_2-CHOH-CH_3 \end{matrix}$				55 - 90	1,3

160

165

170

175

180

345993



1968

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	p. de f. (°C)	Preparado según el ejemplo
7	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				95 - 120	1,3
8	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				80 - 110	1,3
9	$N(CH_2-CHOH-CH_3)_2$				75 - 105	1,3
10					95 - 110	1,

185

190

195

200



1966

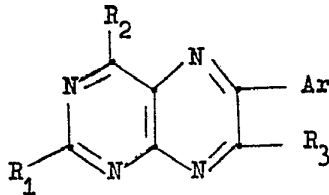
Los compuestos de acuerdo con el invento pueden incorporarse, para su administración farmacéutica, en las preparaciones farmacéuticas usuales. La dosis individual para adultos asciende a 5-200 mg, de preferencia a 10-100 mg.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 14 de Octubre de 1966 con el número T 32 275 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.

210

REIVINDICACIONES

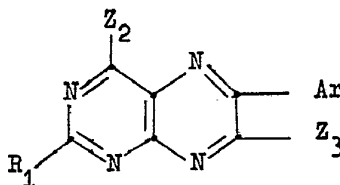
1). Procedimiento para la obtención de nuevas pteridinas de fórmula general



(I)

donde Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno, grupos nitro o hidroxilo, grupos alcoholo o alcoxi inferiores y R₁ representa un grupo dialcoholamino, alcoholocicloalcoholamino o alcohol-aralcoholamino inferiores sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, R₂ y R₃ que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos morfolino, pirrolidino, piperidino o piperazino, que pueden estar sustituidos por un grupo hidroxilo o grupos alcoholo inferiores caracterizado por hacer reaccionar a temperaturas entre la ambiente y 220º un compuesto de fórmula

225



(II)



345993

- 230 donde Ar y R_1 tienen los significados indicados y Z_2 y Z_3 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 mencionados antes para R_2 o bien, R_3 con compuestos de fórmulas R_2H y/o R_3H , pudiendo R_2 y R_3 ser iguales o diferentes y poseer los significados antes mencionados.
- 235 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por llevar a cabo la reacción opcionalmente en presencia de un agente fijador de ácido.
- 3). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por usar como agente fijador de ácido un exceso de las aminas R_1H y/o R_3H .
- 240 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 las aminas R_1H y/o R_3H .
- 245 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.
- 250 8). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por llevar a cabo escalonadamente el intercambio de sustituyentes Z_1 y Z_3 contra los sustituyentes R_1 y R_3 .



1968

345993

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

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

Madrid, 11 de Octubre de 1967