

352827

P. 38.106

Case 5/388

**Memoria descriptiva**



30

30 MAY 1968

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN  
CIPAL N° 325.417, expedida el 12 de Enero de 1967  
por: Procedimiento para la obtención de nuevas pteri  
dinas" (Clase Internacional C07d A61k)

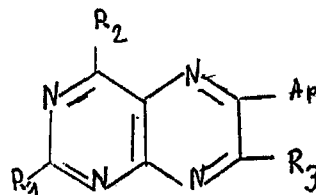
22.5.68

- 1 -

30 MAY.



En la Patente Española 325.417 se describe un procedimiento para la preparación de pteridinas de la fórmula general I

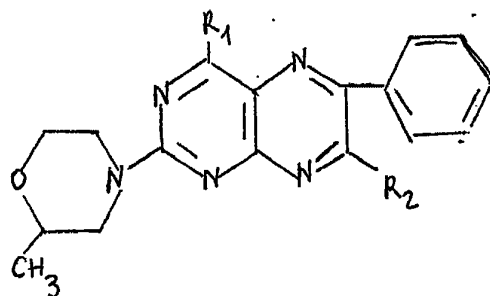


5 En esta fórmula, Ar significa un radical arilo- o hetero-  
arilo eventualmente sustituido por átomos de halógeno,  
grupos nitro o hidroxilo, grupos alcoholo o alcoxi infe-  
riores o por grupos amino libres o acilados; R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub>, que  
pueden ser iguales o distintos, significan radicales mor-  
folino, o radicales morfolino sustituidos por uno o mas ra-  
10 dicales alcoholo inferior; y R<sub>2</sub> significa un radical dial-  
coholo inferior-amino, alcohol-cicloalcoholamino o alcohol-  
aralcoholamino, sustituido por uno o más grupos hidroxilo.

Estos compuestos se caracterizan por una inten-  
sa actividad dilatadora de la coronaria.

15 Se ha encontrado ahora que, de acuerdo con el  
mismo procedimiento, se pueden preparar algunas pteridinas  
que caen dentro de la fórmula general I, pero que hasta  
ahora no han sido todavía descritas, que muestran una ac-  
tividad dilatadora de la coronaria especialmente intensa  
20 y prolongada y además poseen una actividad inhibidora de  
la adenosin-desaminasa e inhibidora de la penetración de  
adenosina.

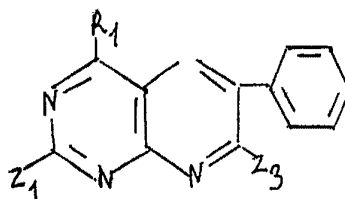
Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula  
general II



II

en la que  $R_1$  significa un radical dialcoholamino sustituido al menos por dos grupos hidroxilo, y  $R_2$  significa un radical morfolino o 2-metilmorfolino.

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



III

en la que  $R_1$  muestra los significados indicados y  $Z_1$  y  $Z_3$  significan átomos de halógeno o grupos hidroxilo o mercapto sustituidos por un radical alcoholo, fenilo o bencilo; con 2-metilmorfolina y con un compuesto de la fórmula  $R_2H$ .

El procedimiento se realiza a temperaturas situadas entre la temperatura ambiente y  $220^{\circ}C$ , o eventualmente en presencia de un disolvente y en presencia de un agente fijador de ácido. La elección de la temperatura de reacción depende de los radicales  $Z_1$  a  $Z_3$  que se han de intercambiar y también de las aminas utilizadas. Si se deben intercambiar átomos de halógeno, generalmente son necesarias solo temperaturas moderadamente elevadas mientras que el intercambio de grupos mercapto sustituidos y



de grupos hidroxilo sustituidos se realiza generalmente solo a temperaturas superiores; en algunos casos, es conveniente añadir un acelerador de la reacción, preferiblemente una sal de cobre o una sal de la amina empleada con un ácido, o trabajar en un recipiente cerrado.

En calidad de disolvente pueden servir, cualesquiera disolventes orgánicos inertes tales como acetona, benceno, dioxano o dimetilformamida, en calidad de agente fijador de ácido pueden servir bases orgánicas terciarias o inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos o trialcohilaminas, o también un correspondiente exceso de la amina empleada. La última puede servir simultáneamente en calidad de disolvente.

Si se deben introducir dos radicales 2-metilmorfolino, se emplea por cada mol del compuesto III al menos la cantidad doble en moles o un exceso de la 2-metil-morfolina. Si se debe introducir en la posición 2 un radical 2-metilmorfolino y en la posición 7 un radical morfolino no sustituido, la reacción puede tener lugar escalonadamente. Si los radicales  $Z_1$  y  $Z_3$  son iguales, es decir ambos radicales significan por ejemplo átomos de halógeno, se intercambia primeramente el radical  $Z_1$  por el radical 2-metilmorfolino, y en una segunda etapa de la reacción se intercambia el radical  $Z_3$  por el radical morfolino; si uno de estos radicales intercambiables significa un átomo de halógeno y el otro un grupo mercapto o hidroxilo sustituido de la manera citada, generalmente se intercambia en primer lugar el átomo de halógeno.

Los compuestos de fórmula III utilizados en calidad de materiales de partida pueden ser preparados de



acuerdo con el procedimiento de la patente alemana 1.088.969; están descritos particularmente en la patente española principal 325.417. Los nuevos compuestos, tal como ya se ha indicado, poseen sobre todo una acción dilatadora de la coronaria prolongada, especialmente intensa, que supera a las de los compuestos de la patente principal. Con relación a las pteridinas sustituidas similarmente, conocidas a partir de la bibliografía, por ejemplo con relación a la 4-metil-etanolamino-2,6,7-trimorfolino-pteridina y la 6-fenil-2,6,7-trimorfolino-pteridina, conocidas a partir de la patente USA 2.940.972, son superiores en un valor varias veces mayor, tal como se desprende de la tabla siguiente:

Sustancia	DL <sub>50</sub> mg/kg intra venoso	Dosis mg/kg intra venoso	Aumento medio de la circulación de la sangre por la coronaria en (%)	Duración me dia de la circulación de la sangre por la coro naria, en minutos
A	113	0,05	126	72
B	155	0,01	69	27
C	170	0,01	64	42
D	132	0,025	107	57
E	162	0,5	15	1,5
F	41	0,1	40,1	10,4

En esta tabla, A significa 4-etanolisopropano-  
lamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-morfolino-6-fenil-pteridina;  
B significa 4-diisopropanol-amino-2-(2'-metilmorfolino)-7-  
morfolino-6-fenil-pteridina; C significa 4-(2',3'-dihidroxipropil-  
metilamino)-2-(2',metil-morfolino)-7-morfolino-



6-fenil-pteridina; y D significa 4-etanolisopropanolamino-2,7-di(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina.

E y F significan los compuestos, conocidos a partir de la patente USA 2.940.972, 4-metiletanolamino-2,6,7-trimorfolino-pteridina y 6-fenil-2,6,7-trimorfolino-pteridina.

Los experimentos de circulación para determinar los valores de la Tabla arriba situada se realizaron con perros. La circulación de la sangre por la coronaria fué registrada mediante un medidor de flujo electromagnético en el ramal descendente de la arteria coronaria izquierda. Además, se midió la presión sanguínea arterial en la arteria carótida. Cada una de las sustancias que habían de ser ensayadas fué inyectada intravenosamente a grupos de 3 a 5 perros.

La toxicidad aguda fué determinada en ratones por inyección intravenosa, y la  $DL_{50}$ , incluido el límite de confianza de 95%, fué calculada de acuerdo con Litchfield y Wilcoxin.

Los valores determinados muestran claramente que las sustancias de la presente solicitud son considerablemente superiores a las sustancias conocidas en cuanto a la dosis, al aumento de circulación de la sangre por la coronaria, a la duración de la circulación de la sangre, y a la toxicidad.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1 : 4-diisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-morfolino-6-fenil-pteridina, p. de f. 112-130°C.

a). 4,7 g (0,01 moles) de 7-cloro-4-diisopropano



lamino-2-(2'-metil-morfolino)-6-fenil-pteridina (p. de f. 115-120°C, obtenida a partir de 2,7-dicloro-4-diisopropanolamino-6-fenil-pteridina y 2-metilmorfolina en dioxano a aproximadamente 30°C), fueron calentados bajo reflujo durante 30 minutos con 10 ml de morfolina y 20 ml de dioxano. Al verter la solución todavía caliente, así obtenida, en aproximadamente 400 ml de agua, se separó el producto de reacción en forma de precipitado amorfo amarillo. Después de un corto reposo fué filtrado con succión, lavado con agua y secado a 70°C. Rendimiento: 5,0 g (95% de la teoría). Para la purificación fué reprecipitado dos veces a partir de ácido clorhídrico 0,1 N por medio de amoníaco 2 N. La 4-diisopropanolamino-2-(2'-metilmorfolino)-7-morfolino-6-fenil-pteridina obtenida de esta manera, funde a 112-130°C.

b) El mismo compuesto pudo ser obtenido también a partir de la 4-diisopropanolamino-2-metiltio-7-morfolino-6-fenil-pteridina (p. de f. 234-235°C) y 2-metilmorfolina por calentamiento durante 2 horas en un tubo a presión hasta aproximadamente 200°C, en presencia de una pequeña cantidad de clorhidrato de 2-metil-morfolina.

Ejemplo 2: 4-etanolisopropanolamino-2,7-di(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina, p. de f. 175-177°C.

El compuesto fué preparado de la siguiente manera:

a) análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 4-etanolisopropanolamino-2,7-dicloro-6-fenil-pteridina (p. de f. 105-110°C) y 2-metilmorfolina.

b) Análogamente al Ejemplo 1 a, a partir de 4-etanolisopropanolamino-7-cloro-2-(2'-metilmorfolino)-6-

22.5.68



fenil-pteridina (p. de f. 105-110°C) y 2-metilmorfolina.

5 c) A partir de 4-etanolisopropanolamino-2,7-difenoxi-6-fenil-pteridina (p. de f. 85-105°C) y 2-metil morfolina en presencia de clorhidrato de 2-metilmorfolina, por calentamiento bajo reflujo.

Ejemplo 3: 4-etanolisopropanolamino-2-(2'-metil morfolino)-7-morfolino-6-fenil-pteridina, p. de f. 192-194°C.

10 Preparación análogamente al Ejemplo 1 a, a partir de 4-etanol-isopropanol-amino-7-cloro-2-(2'-metilmor folino)-6-fenil-pteridina (p. de f. 105-110°C) y morfolina.

Ejemplo 4: 4-(2',3'-dihidroxi propil-metilamino)-2-(2'-metilmorfolino)-7-morfolino-6-fenil-pteridina, p. de f. 177-181°C.

15 Fué preparado análogamente al Ejemplo 1a), a partir de 7-cloro-4-(2',3-dihidroxi propilmetilamino)-2-(2'-metilmorfolino)-6-fenil-pteridina (p. de f. 110-115°C), y morfolino.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser transformados en los preparados farmacéuticos usuales para aplicación farmacéutica; la dosis individual para a dultos es de 1 a 200 mg. preferiblemente de 5 a 10 mg.

25 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 18 de Abril de 1967 N° 23600/66 y República Federal Alemana, el 18 de Agosto de 1967 N° T 28408 IVD/12p se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es tatuto sobre Propiedad Industrial.

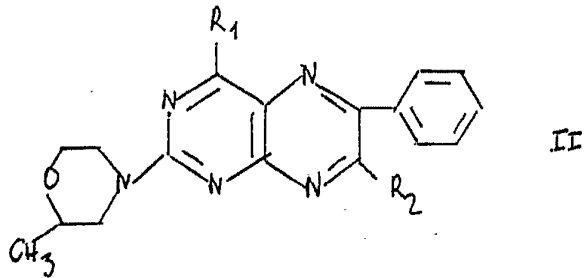


- N O T A -

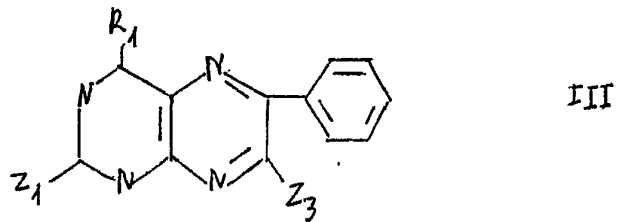
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición, por VEINTE AÑOS, en España, son los siguientes:

5

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal Nº 325.417, o sea en un procedimiento para la obtención de nuevas pteridinas de la fórmula general II



10 en la que R<sub>1</sub> significa un radical dialcoholamino sustituido al menos por dos grupos hidroxilo, y R<sub>2</sub> significa el radical 2-metilmorfolino o el radical morfolino, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



15 en la que R<sub>1</sub> muestra los significados indicados, Z<sub>1</sub> y Z<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de halógeno o grupos hidroxilo o mercapto sustituidos por un radical alcoholo, fenilo o bencilo, con 2-metilmorfolina y con un compuesto de la fórmula R<sub>2</sub>H, en que R<sub>2</sub> muestra los



significados indicados inicialmente.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción se realiza a temperaturas entre la temperatura ambiente y 220°C.

5 3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizadas porque la reacción se realiza en presencia de un agente fijador de ácido.

10 4.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizadas porque en calidad de agente fijador de ácido se utiliza un exceso de la amina empleada.

5.- Mejoras según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente inerte.

15 6.- Mejoras según la reivindicación 5, caracterizadas porque en calidad de disolvente se utiliza un exceso de la amina empleada.

7.- Mejoras según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5, caracterizadas porque la reacción se realiza en presencia de un acelerador de la reacción.

20 8.- Mejoras según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 y 7, caracterizadas porque la reacción se realiza en un recipiente cerrado.

25 9.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque en primer lugar se introduce en la posición 2 el radical 2-metil morfolino y subsiguientemente se introduce en la posición 7 el radical morfolino.

30 10.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 325.417, expedida el 12 de Enero de 1967 por: Procedimiento para la obtención de nuevas pteridinas".



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

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

Madrid, 30 MAY. 1938

Alberto Elorza  
*Alberto Elorza*

22.5.68  
II F