

P.- 43.756

ES/MPJ/JW/Case X 77

37 5933

19 FEB.



Memoria descriptiva

375933

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE 607 A-61
SUBCLASE d K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de UNIVERSITY OF STRATHCLYDE

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en George Street, Glasgow, Escocia.

por: "UN METODO DE PREPARAR UN COMPUESTO DE 2-AMINO-4-HIDRO
XI-6-HIDROXIMETIL-7, 7-DIMETIL-7,8-DIHIPTERIDINA O
UNA FORMA TAUTOMERA DE LA MISMA" (Clase Internacional
C07d).

14.2.1970

-1-

POOR
QUALITY



25 MAY 1972

La presente invención se refiere a un derivado de pteridina, a su síntesis química y a formulaciones farmacéuticas que lo contienen.

Se ha encontrado que el compuesto 2-amino-4-
5 -hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidropteridina-
(fórmula 1 en las hojas de representación de fórmulas que se adjuntan), o formas tautómeras del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles como bacteriostáticos. El compuesto arriba mencionado, o formas tautó-
10 meras del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tienen un valor particular en productos anti-microbianos efectivos contra los siguientes organismos:
Cl. perfringens y Derm. dermatonomus.

El compuesto, 2-amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidropteridina, o formas tautómeras del mismo, y las sales del mismo, son útiles en solución para esterilizar instrumentos médicos.

El compuesto I puede utilizarse, así pues, como bacteriostático en una concentración comprendida entre 90 y 160 mg/ml de la solución en la que es capaz de reproducirse el organismo en ausencia del compuesto.

Si se utiliza una sal del compuesto I, dicha sal debe ser una sal de un ácido o álcali farmacéuticamente aceptable, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido maleico, amoníaco, hidró-
25 xido sódico e hidróxido de tetrametilamonio.

El compuesto I puede prepararse por la ruta sintética que se muestra en el diagrama de circulación de las hojas de representación de fórmulas que se adjuntan al
30 final de esta memoria.

Se supone que se forma el compuesto intermedio

375933

19 FEB.



X; la conversión del compuesto IX en el compuesto I se realiza de la forma más ventajosa en la práctica efectuando una ciclación reductora del primero. Esto puede llevarse a cabo mediante agentes reductores capaces de reducir el grupo nitro sin atacar otras partes de la molécula; por ejemplo, puede llevarse a cabo fácilmente por medio de ditionito sódico o por hidrogenación catalítica utilizando catalizadores tales como paladio, carbón vegetal, platino o níquel Raney.

El compuesto IX se prepara convenientemente, a su vez, haciendo reaccionar la correspondiente 3-hidroxiacetoniil-semicarbazona VIII con un ácido. Se prefiere particularmente el empleo de un ácido moderadamente fuerte. El ácido puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico tal como los ácidos trifluoroacético o bencenosulfónico, o un ácido mineral, especialmente un ácido mineral diluido, tal como los ácidos clorhídrico o sulfúrico.

La preparación de la 3-hidroxiacetoniil-semicarbazona VIII se consigue fácilmente haciendo reaccionar la 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona semicarbazona o una sal de la misma con una 2-amino-4-halógeno-6-hidroxi-5-nitropirimidina. Preferiblemente, la 4-halógeno-pirimidina es 2-amino-4-cloro-6-hidroxi-5-nitropirimidina, y la sal de semicarbazona el clorhidrato (VII). La reacción se lleva a cabo deseablemente en presencia de un agente de fijación de ácido, por ejemplo, carbonato sódico o una amina terciaria tal como trietilamina.

La 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona semicarbazona o sal de la misma puede prepararse haciendo reaccionar 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona o una sal de la

375933

19 FEB



misma, por ejemplo, el clorhidrato VI, con semi-carbazida o una sal de la misma. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un tampón tal como acetato o carbonato sódico.

5 La reacción de la 1-hidroxi-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona V con un ácido, preferiblemente un ácido fuerte, produce la 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona o una sal de la amina. El ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico.

10 La 1-hidroxi-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona V puede prepararse, a su vez, haciendo reaccionar 1-diazo-3-ftalimidobutan-2-ona IV con un ácido mineral. Lo más deseable es que el ácido sea un ácido mineral diluido, y el ácido sulfúrico es un ejemplo particularmente conveniente.

15 La 1-diazo-butan-2-ona IV puede prepararse por reacción de diazometano con un compuesto de acilo N-ftalil-2-amino-isobutírico, preferiblemente el cloruro del ácido isobutírico III. Es sumamente ventajoso emplear en exceso el diazometano, normalmente en una cantidad al menos doble de la cantidad estequiométrica, a fin de combinarse con el ácido formado como sub-producto de la reacción.

20 Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan, en diversos aspectos:

25 (i) El compuesto 2-amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidropteridina (I), formas tautómeras del mismo, y sales del mismo:

 (ii) Como nuevos compuestos de valor como productos químicos intermedios:

- 30 (a) 1-diazo-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona (IV);
 (b) 1-hidroxi-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona (V);

375933

19 FEB



375933

(c) 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (VI) y sales de la misma;

(d) 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona semicarbazona (VII) y sales de la misma;

5 (e) 2-amino-4-(1',1'-dimetil-3'-hidroxiacetoni) amino-6-hidroxi-5-nitropirimidina semicarbazona (VIII); y

(f) 2-amino-4-(1',1'-dimetil-3'-hidroxiacetoni) amino-6-hidroxi-5-nitropirimidina (IX);

10 (iii) Los métodos descritos en esta Memoria para preparar los compuestos indicados en (i) y (ii); y

(iv) Los compuestos indicados en (i) y (ii), siempre que todos y cada uno de ellos se preparen por un método como el que se describe en esta Memoria.

15 Todavía en otro aspecto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I), o formas tautómeras del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La sustancia se puede presentar ventajosamente en formas de dosificación unitaria
20 individuales, tales como tabletas, cápsulas, sellos o ampollas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Puede presentarse también en forma de polvo o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso que puede emulsionarse, o
25 como unguento. Para uso parenteral, las formulaciones han de ser estériles y se presentan en recipientes herméticamente cerrados. Las formulaciones de esta invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos de la farmacia, y pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes
30 accesorios: diluyentes, solutos, tampones, materias

375933

14.2.1970

19 FEB



aromatizantes, aglutinantes, dispersantes, tenso-activas, espesantes, lubricantes y de recubrimiento, agentes de conservación, antioxidantes, y bases para ungüentos, así como cualquier otro excipiente aceptable.

5

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

Ejemplo 1 - Síntesis de I

10

(a) Acido N-ftalil-2-aminoisobutírico (II) - Una mezcla de anhídrido ftálico (80 g) y ácido 2-aminoisobutírico (40 g) se fundió a 180-185°. Se mantuvo la temperatura a 180° durante 20 minutos y el fundido se dejó enfriar durante toda una noche. Se disolvió después en bicarbonato sódico, al 10% (aprox. 1 litro), se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la mezcla y se filtró el sólido blanco cristalino, se lavó con agua y se seco (60°C), p.f. 153-154°.

15

20

(b) Cloruro del ácido N-ftalil-2-aminoisobutírico (III) - Se trató el ácido N-ftalil-2-aminoisobutírico (75 g) con cloruro de tionilo (200 ml) a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el cloruro de tionilo en el vacío, efectuándose seguidamente tres evaporaciones con éter para eliminar las trazas residuales. El residuo se recristalizó a partir de éter de petróleo (60-80°), obteniéndose un sólido cristalino incoloro, p.f. 79°.

25

30

(c) 1-Diazo-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona (IV) - Se preparó una solución etérea de diazometano exenta de alcohol añadiendo "Diazald" (136 g) disuelto en éter (950 ml) gota a gota a un matraz que contenía una solución de hidróxido potásico (40,9 g) en agua (70 ml), etil digol (240 ml), y

375933

77-11-72



éter (70 ml), calentado en un baño de agua a 65-70°. Se destiló y recogió el diazometano formado in situ. Se añadió lentamente a este una solución de cloruro del ácido N-ftalil-2-aminoisobutírico (51,1g) en éter (700 ml), con
5 agitación. Se dejó en reposo la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el éter en el vacío para dar un sólido cristalino de color amarillo claro. Este producto era suficientemente puro para poder ser utilizado en la reacción siguiente.

10 (d) 1-Hidroxi-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona (V) - La diazocetona (50 g) preparada arriba se suspendió en ácido sulfúrico 0,5 N (500 ml) y se calentó a 80° para iniciar la hidrólisis. Una vez que hubo cesado totalmente la efervescencia, se vertió la mezcla en agua helada (1 litro) para
15 producir la hidroximetil cetona en forma de sólido impuro. Se filtró éste, se lavó con un poco de agua (50 ml) y se recrystalizó a partir de etanol acuoso (carbon vegetal) para dar un sólido cristalino amarillo claro, p.f. 118° (e)
Clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (VI) -

20 La ftalimido-cetona anterior (30 g) se trató con ácido clorhídrico 6 N (400 ml) a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió la solución y se separó por filtración el ácido ftálico (19 g) que cristalizó. El filtrado se evaporó a sequedad en el vacío, y se añadió etanol (50 ml), seguido por éter
25 (250 ml), para precipitar la aminocetona en forma de clorhidrato. El producto se convirtió en la semicarbazona, p.f. 208°, como sigue:

30 (f) Se disolvió clorhidrato de semicarbazida (1 equiv.) en la cantidad mínima de agua y se añadió bicarbonato sódico (1 equiv.) con agitación hasta que cesó totalmente la efer-

375933



voscencia. Se añadió poco a poco el clorhidrato de amino-
cetona (1 equiv.) con agitación y se calentó la mezcla en
el baño de vapor durante 30 minutos. El clorhidrato de ami-
nocetona-semicarbazona (VII) se separó en forma de una ma-
sa incolora cristalina al enfriar, y se filtró, lavándolo
a continuación con alcohol y éter p.f. 208°. El compuesto
preparado de este modo era lo suficientemente puro para
la reacción subsiguiente.

(g) 2-Amino-4-(1'1'-dimetil-3'-hidroxiacetoni)amino-6-
hidroxi-5-nitro-pirimidina (IX) - El clorhidrato de amino-

cetona-semicarbazona (VII) (6,8 g), 2-amino-4-cloro-6-hi-
droxi-5-nitropirimidina (6,0 g), y trietilamina (10 ml) se
calentarán a reflujo en etanol (450 ml) durante 16-20 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y evaporó a 200 ml para pre-
cipitar la pirimidinilaminocetona semicarbazona (VIII) co-
mo un sólido de color canela (6,0 g), p.f. 206-210°. Se
eliminó el grupo semicarbazona por tratamiento con ácido
clorhídrico 2N (100 ml) a reflujo durante 10 minutos. Se
dejó enfriar la solución, se filtró y se neutralizó con
amoníaco 0,880, añadido gota a gota con agitación, preci-
pitándose así la pirimidinilaminocetona como un sólido ama-
rillo-blanco, que se lavó con agua, etanol y éter.

(h) 2-Amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dih-

dropteridina (I) - La pirimidinilaminocetona (,40 g) se
suspendió en agua (50 ml), se calentó en el baño de vapor
y se trató con ditionito sódico sólido hasta que se hubo
disuelto el sólido original. Pasados 5-10 minutos comenzó
a separarse el producto de dihidropteridina. Se continuó
el calentamiento durante 10 minutos más y se enfrió luego
la mezcla para completar la separación del producto, que

375933

1954



375933

se filtró y lavó con agua, etanol y éter. Se purificó por disolución en ácido clorhídrico 2N, filtración, y adición gota a gota de amoníaco 0,880 hasta un pH de 8,0 para precipitar el producto.

5 Les investigaciones por los métodos de IR (infrarrojo) UV (ultravioleta) y NMR (resonancia magnética nuclear), así como las movilidades en la cromatografía sobre papel indicaron, todas ellas, que el producto tenía la estructura de la fórmula I. Así, la absorción en el UV correspondiente al producto en ácido clorhídrico 0,1N/agua fué:

| | | |
|--------------|-----|-------------------|
| λ mp | 254 | ϵ 15.500 |
| | 271 | 7,440 infl. |
| | 352 | 6.740 |

15 Los resultados analíticos para la fórmula empírica $C_9H_{13}N_5O_2$ fueron:

| Elemento: | Carbono | Hidrogeno | Nitrógeno |
|-------------|---------|-----------|-----------|
| Teoría: | 48,42% | 5,87% | 31,38% |
| Encontrado: | 48,20% | 6,27% | 32,07% |

Ejemplo 2- Tabletas que contienen I

20 (a) Ingredientes

| | |
|---|--------|
| <u>2-amino-4-hidroxi-6-hidroxiometil-7,7-dimetil-7,8-</u> | |
| -dihidropteridina (I) | 500 mg |
| Celulosa microcristalina | 100 mg |
| Almidón | 40 mg |
| 25 Estearato magnésico | 10 mg |
| Metilhidroxietilcelulosa | 3 mg |
| | <hr/> |
| | 653 mg |
| | <hr/> |

30 (b) Procedimiento

375933



25

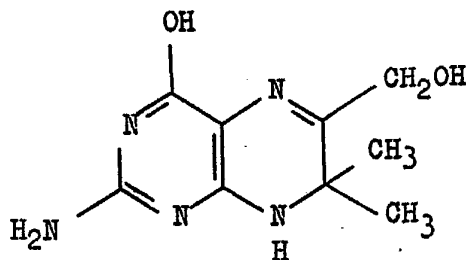
La pteridina I, celulosa microcristalina y almidón se granularon con una solución de la metilhidroxietilcelulosa en alcohol etílico acuoso al 50%. Se añadió el estearato magnésico a los gránulos secos, y se comprimió seguidamente el todo.

Ejemplo 3 - Unguento que contiene I

(a) Ingredientes

2-Amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidropteridina (I) 2g

La pteridina I se incorporó a una en parte de la parafina blanda, blanca que se había reblandecido por calentamiento. Se añadió el resto de la parafina blanda blanca, y se mezcló perfectamente el todo.

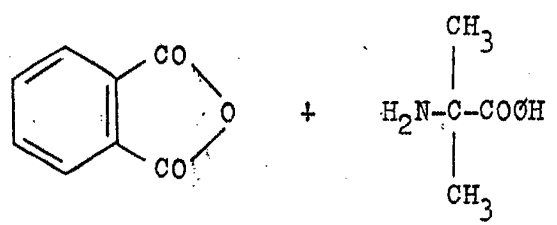


I

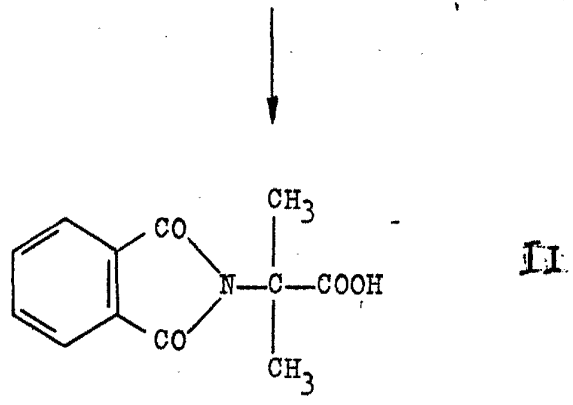
375933



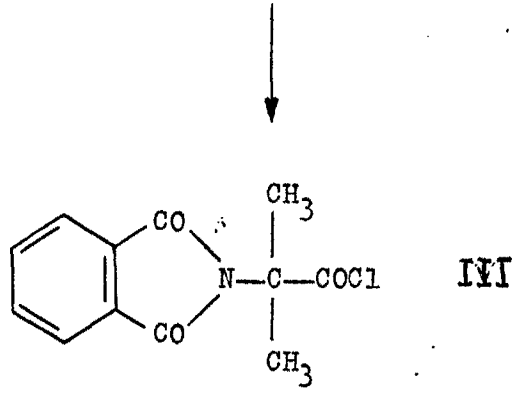
5



10



15



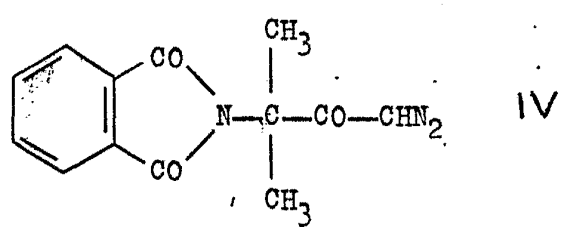
25

375933

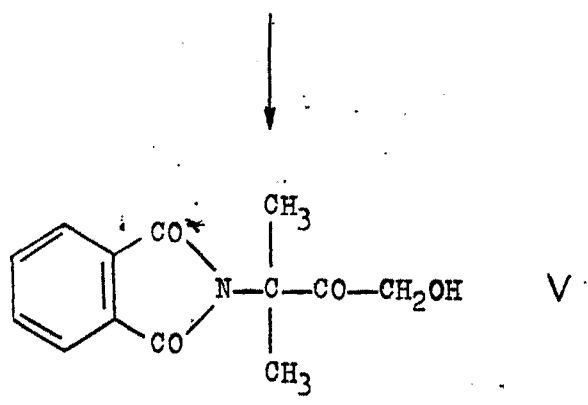
25



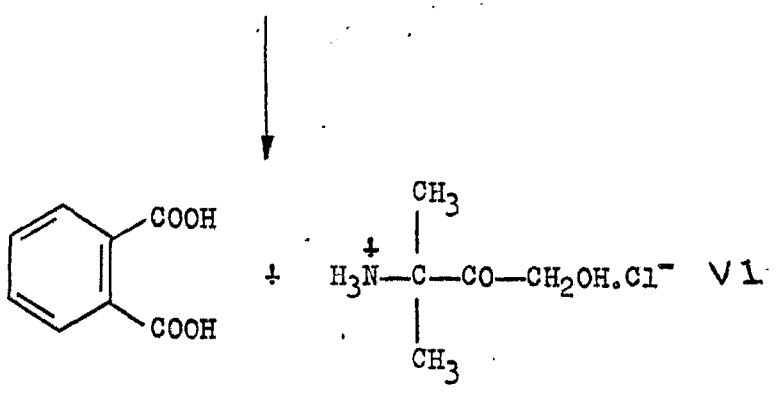
5



10



20

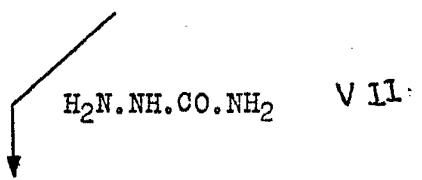


25

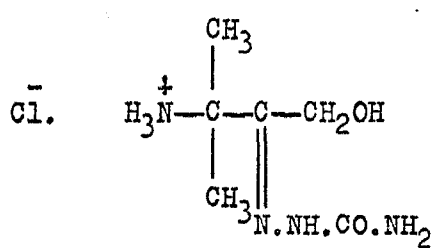
25



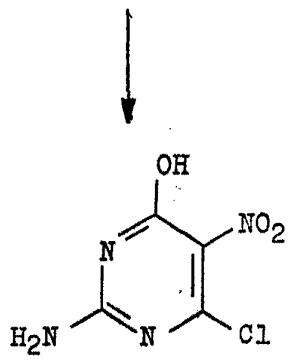
5



10



15



20

25

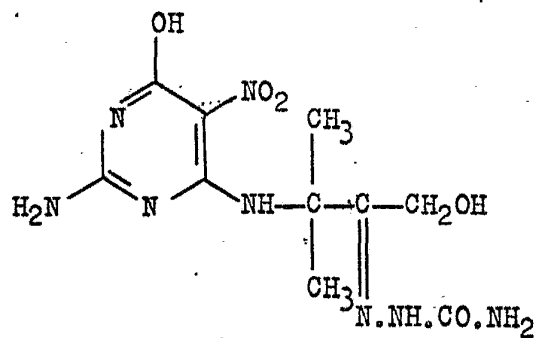
17-2-72

375933

25

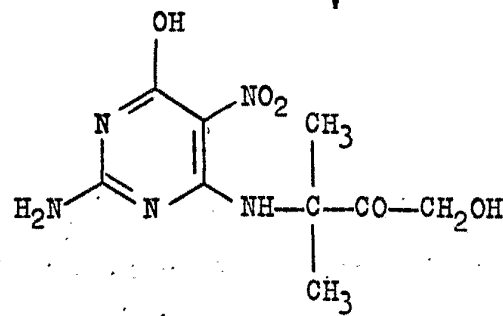


5



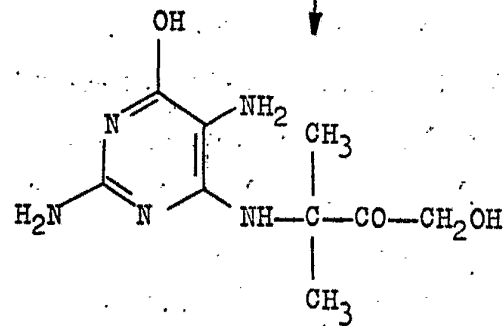
VIII

10



IX

15



X

20

25

17-2-72

(I)

- 14 -

375933



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 28 de Enero de 1.969, bajo el Nº 794.786, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

REIVINDICACIONES

15

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

20

1.- Un método de preparar un compuesto de 2-amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidropteridina o una forma tautómera de la misma, o sus sales de un ácido o álcali farmacéuticamente aceptables, que comprende llevar a cabo la ciclación reductiva de 2-amino-4-(1',1'-dimetil-3'-hidroxiacetoni)amino-6-hidroxi-5-nitropirimidina.

25

17-2-72

- 15 -

375933

25 M



2.- Un método según la reivindicación 1, en el cual la ciclación reductiva se lleva a cabo utilizando ditionito de sodio.

5 3.- Un método según la reivindicación 1, en el cual la ciclización reductora es realizada por hidrogenación catalítica.

4.- Un método según la reivindicación 3, en el cual el catalizador es paladio y carbón vegetal.

10 5.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual la pirimidina es preparada por reacción del correspondiente 3-hidroxiacetoni-
-semicarbazona con un ácido.

15 6.- Un método según la reivindicación 5, en el cual el ácido es ácido trifluoroacético o bencenosulfónico.

7.- Un método según la reivindicación 5, en el cual el ácido es un ácido mineral.

8.- Un método según la reivindicación 7, en el cual el ácido es ácido clorhídrico o sulfúrico.

20 9.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el cual la acetoni-
-semicarbazona es preparada haciendo reaccionar 3-amino-1-hidroxi-3-
-metilbutan-2-ona semicarbazona o una sal de la misma con una 2-amino-4-halógeno-6-hidroxi-5-nitropirimidina.

25 10.- Un método según la reivindicación 9,

17-2-72

25 MAY 1952



en el cual la 4-halógeno-pirimidina es 2-amino-4-cloro-
-6-hidroxi-5-nitropirimidina.

11.- Un método según las reivindicaciones
9 ó 10, en el cual la sal es el clorhidrato.

5 12.- Un método según cualquiera de las
reivindicaciones 9 a 11, en el cual la reacción con la
4-halógeno-pirimidina es efectuada en presencia de un
agente aceptor de ácido.

10 13.- Un método según la reivindicación 12,
en el cual el agente aceptor es una amina terciaria.

14.- Un método según la reivindicación 13,
en el cual la amina es trietilamina.

15 15.- Un método según cualquiera de las
reivindicaciones 9 a 14, en el cual la butan-2-ona se-
micarbazona o sal de la misma es preparada haciendo reac-
cionar 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona o una sal de
la misma con semicarbacida o una sal de la misma.

20 16.- Un método según la reivindicación 15,
en el cual la reacción con semicarbazida o una sal de
la misma es efectuada en presencia de un tampón.

17.- Un método según la reivindicación 16,
en el cual el tampón es acetato o carbonato de sodio.

25 18.- Un método según cualquiera de las rei-
vindicaciones 15 a 17, en el cual la butan-2-ona o sal
de la misma es preparada por reacción de 1-hidroxi-3-me-

17-2-72

375933

25



til-3-ftalimidobutan-2-ona con un ácido.

19.- Un método según la reivindicación 18, en el cual el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.

5

20.- Un método según las reivindicaciones 18 ó 19, en el cual la 1-hidroxi-butan-2-ona es preparada haciendo reaccionar 1-diazo-3-ftalimidobutan-2-ona con un ácido mineral.

10

21.- Un método según la reivindicación 20, en el cual el ácido es ácido sulfúrico.

22.- Un método según las reivindicaciones 20 ó 21, en el cual la 1-diazo-butan-2-ona es preparada haciendo reaccionar diazometano con un compuesto de acilo N-ftalil-2-amino-isobutírico.

15

23.- Un método según la reivindicación 22, en el cual el diazometano es utilizado en una cantidad al menos doble de la cantidad estequiométrica.

24.- Un método según las reivindicaciones 22 ó 23, en el cual el compuesto isobutírico es el cloruro de ácido isobutírico.

20

25.- Un método de preparar una pirimidina de fórmula general

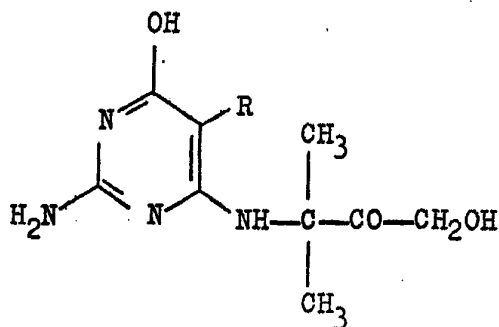
25

17-2-72

375933



5



10 en la que R es el grupo nitro o amino, que comprende llevar a cabo la ciclación reductiva utilizando ditio-
nito sódico.

26.- Un método según la reivindicación 25,
en el cual una o más de las características definidas
15 en las reivindicaciones 3 a 21, es/son incorporadas ca-
da una secuencialmente.

27.- Un método de preparar el compuesto
2-amino-4-(1',1'-dimetil-3'-hidroxiacetoni)amino-6-hi-
droxi-5-nitropirimidina semicarbazona, que comprende
20 la operación de proceso definido en la reivindicación 6.

28.- Un método según la reivindicación 27,
en el cual una o más de las características definidas en
las reivindicaciones 7 a 21 es/son incorporadas cada una
secuencialmente.

25

29.- Un método de preparar 3-amino-1-hi-

17-2-72

25



droxi-3-metilbutan-2-ona semicarbazona o una sal de la misma, por ejemplo clorhidrato que comprende la operación de proceso definida en la reivindicación 12.

5 30.- Un método según la reivindicación 29, en el cual una o más de las características definidas en las reivindicaciones 13 a 29 es/son incorporadas cada una secuencialmente.

10 31.- Un método de preparar 3-amino-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona o una sal de la misma, por ejemplo clorhidrato que comprende la operación de proceso definida en la reivindicación 15.

15 32.- Un método según la reivindicación 31, en el cual una o más de las características definidas en las reivindicaciones 16 a 21 es/son incorporadas cada una secuencialmente.

33.- Un método de preparar 1-hidroxi-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona, que comprende la operación de proceso definida en la reivindicación 17.

20 34.- Un método según la reivindicación 33, en el cual una o más de las características definidas en las reivindicaciones 18 a 21 es/son incorporadas cada una secuencialmente.

25 35.- Un método de preparar 1-diazo-3-metil-3-ftalimidobutan-2-ona, que comprende la operación de proceso definida en la reivindicación 19.

17-2-72



36.- Un método según la reivindicación 35, en el cual cualquiera o ambas de las características definidas en las reivindicaciones 20 y 24 es/son cada una incorporadas.

5 37.- Un método de preparar un compuesto de 2-amino-4-hidroxi-6-hidroximetil-7,7-dimetil-7,8-dihidrop-teridina o una forma tautómera de la misma.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de veinte y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

P.A.

25 MAYO 1972

Alberto de Elzaburu
Por Poder

20

375933

25
RMM
17-2-72

375933

19F

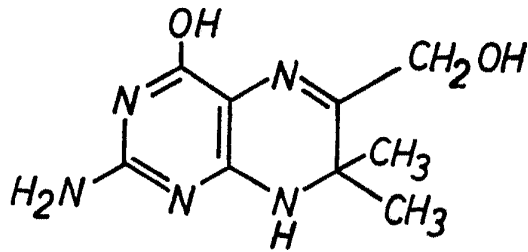


FIG. I

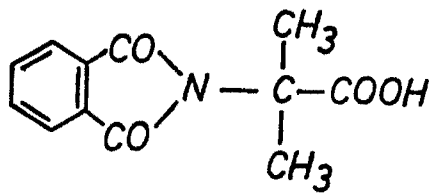
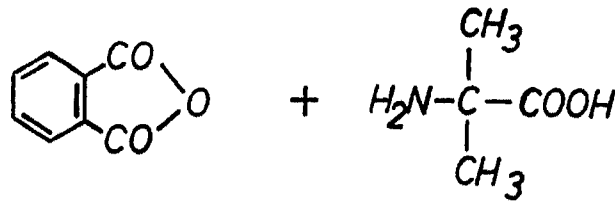


FIG. II

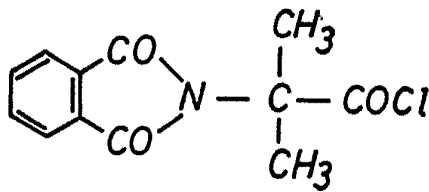


FIG. III

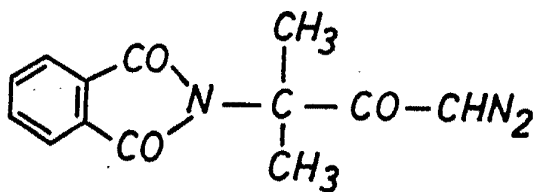


FIG. IV

Alberto ...
Por Poder...

375933

19



FIG. V

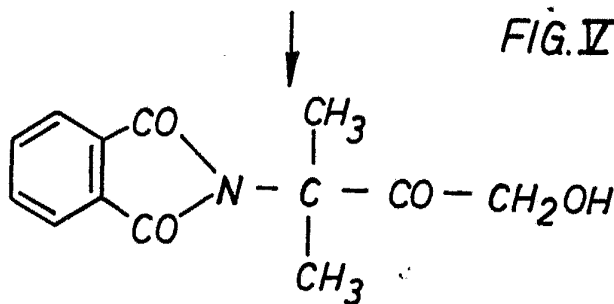


FIG. VI

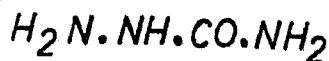
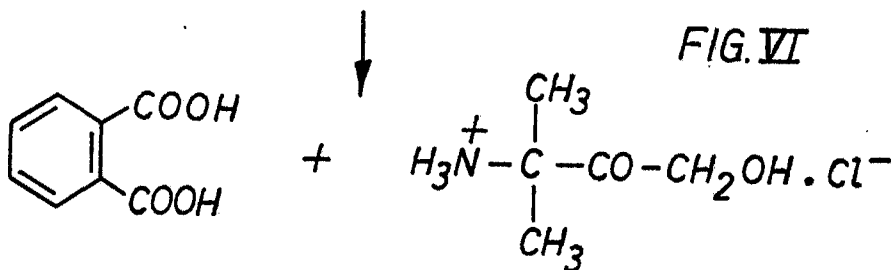
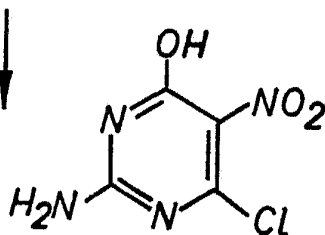
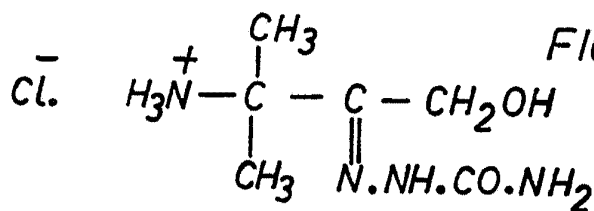


FIG. VII



Alberto de ...
 For Poster

375933

19F

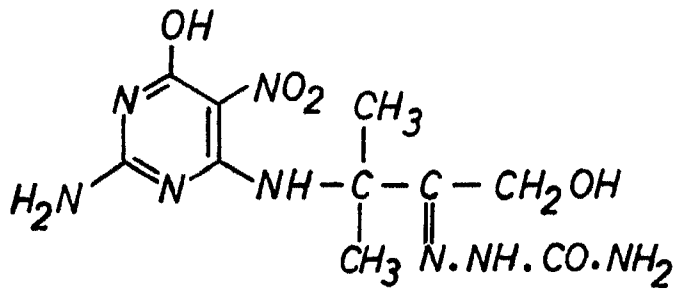


FIG. VIII

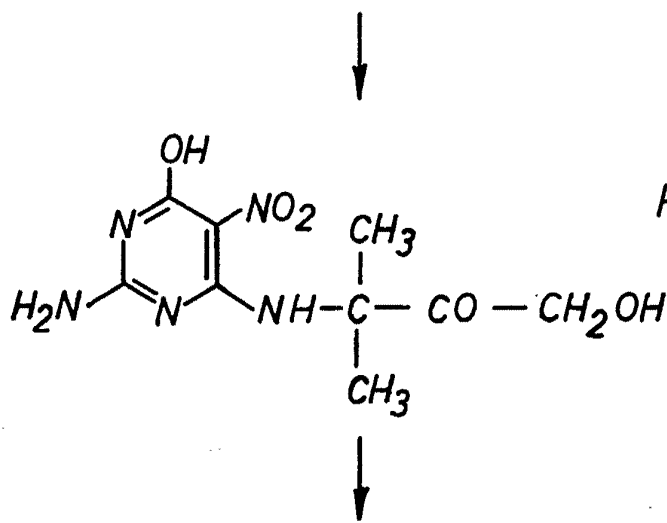


FIG. IX

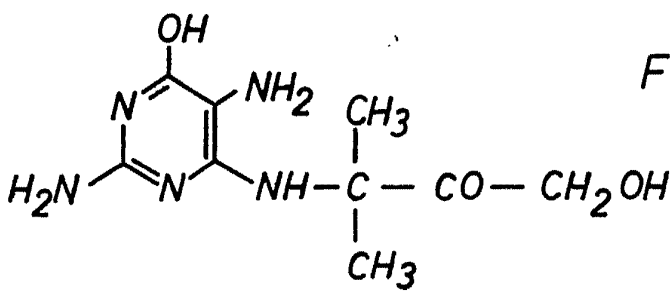


FIG. X

(I)

Alberto de ...
For Podar

