

389458



23 MAR 1977

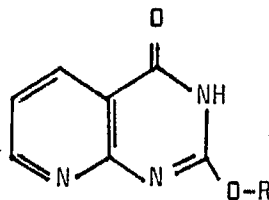
389458

SECCION TECNICA
CLASIFICACION: C
CLASE 07 161
SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
 dad alemana, domiciliada en Mannheim-
 Waldhof (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO
 PARA LA PREPARACION DE PIRIDO [2,3-d]
 pirimidin-4(3H)-onas".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la
 preparación de pirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-onas de la fór-
 mula general I



(I),

5

en que R significa un radical alcoholo inferior, de cadena rec-
 ta o ramificada, eventualmente sustituido por grupos hidroxilo o
 alcoxi, o un radical alqueno;

a sus sales con ácidos y bases fisiológicamente compatibles y
 a su utilización para la preparación de medicamentos.

10

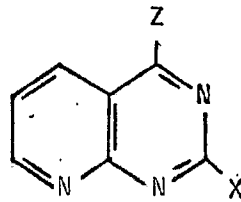
389458

23 MAR 1954



Se ha encontrado que estos nuevos compuestos se caracterizan por un buen efecto diurético y natriurético.

La preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento está caracterizada porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



(II),

con compuestos de la fórmula general III



en las cuales R tiene el significado arriba citado, Z significa un grupo hidroxilo o un grupo susceptible de ser transformado en éste, y en cada caso uno de los radicales X e Y representa un grupo reactivo, mientras que el otro radical significa un grupo hidroxilo o alcoholato; y-si Z no es ningún grupo hidroxilo- se transforma éste de manera usual en el grupo hidroxilo y los compuestos se transforman en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles.

En calidad de grupos reactivos para los sustituyentes X e Y en el procedimiento de acuerdo con el invento entran en consideración halógeno, (preferiblemente cloro) o grupos nitrilo, sulfhidrilo, alcoholmercapto, bencilmercapto y alcoholisulfonilo o sulfonato. En los compuestos III, Y es

389458



5 preferiblemente un grupo alcoholato (por ejemplo alcoholato de sodio). Los radicales Z susceptibles de ser transformados en el grupo hidroxilo son especialmente los grupos amino, alcoxi, ariloxi, mercapto o alcoholmercapto. La condensación de acuerdo con el invento se lleva a cabo ventajosamente en presencia de disolventes apropiados, así como eventualmente de una base; convenientemente, se utilizan los alcoholes que corresponden a los compuestos RY. Para la aceleración de la reacción se puede trabajar a temperaturas más elevadas.

10 La posterior transformación de compuestos en los cuales Z significa un grupo amino, en los correspondientes compuestos hidroxílicos se efectúa de manera usual por diazotación y puesta en ebullición. La transformación de los grupos alcoxi, ariloxi, mercapto o alcoholmercapto en el grupo hidroxilo tiene lugar por hidrólisis, preferiblemente en el margen alcalino.

15 Para la transformación en las sales, los compuestos de la fórmula I son mezclados por ejemplo en solución acuosa con la cantidad calculada del ácido o base fisiológicamente compatible y son concentrados en vacío hasta sequedad.

20 Para la utilización de las sustancias de acuerdo con el invento en calidad de medicamentos con efecto diurético y natriurético son apropiadas en principio todas las formas de aplicación enterales y parenterales usuales. Para esto, la sustancia activa es mezclada con excipientes sólidos o líquidos y es llevada a una forma apropiada.

389458



Ejemplos de excipientes sólidos son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, gelatina, etc., a los que se añaden en caso deseado colorantes y/o sustancias saporíferas. A causa de la pequeña solubilidad de las sustancias de acuerdo con el invento entran en consideración para soluciones inyectables solo pocos disolventes, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido; Por lo tanto, concentraciones más elevadas son administradas preferiblemente en forma de suspensión. En la medicina humana se han acreditado para la aplicación enteral dosis de sustancia activa entre 10 y 500 mg por día en 1 a 4 dosis individuales; en el caso de aplicación intravenosa, la cantidad más favorable de sustancia activa se encuentra entre 5 y 100 mg por día.

Las sustancias de acuerdo con el invento, que se caracterizan por un efecto diurético bueno y que se conserva durante un tiempo sorprendentemente largo (6-24 horas), producen en el organismo una segregación acrecentada de iones sodio, sin influir en este caso sobre la segregación de iones potasio. Las sustancias de acuerdo con el invento se diferencian de este modo de los agentes diuréticos hasta ahora conocidos, que o producen una segregación acrecentada de iones sodio y potasio o producen una segregación de iones sodio con simultánea retención de iones potasio. Por consiguiente, se pone a disposición del médico un nuevo agente para tratar a pacientes con equilibrio perturbado de sodio pero con equilibrio normal de potasio.

En los siguientes ejemplos se explican con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.

389458

23 MA



EJEMPLO 1

2-metoxi-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona.

4,53 g de 2-cloro-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona
(véase para ello la memoria de patente USA 2.697.710) son ca-
5 lentados a reflujo durante 25 horas en una solución de metilato
de sodio, preparada a partir de 1,15 g de sodio y 100 ml de me-
tanol. Se lleva la mezcla de reacción hasta sequedad en vacío,
se recoge el residuo en 40 ml de agua, se trata con carbón ac-
tivo, y se ajusta en el filtrado un valor de pH de 5-6 por adi-
10 ción de ácido clorhídrico 2 N. Después de filtrar con succión
y de recristalizar en metanol se obtienen 2,2g (50% de la teo-
ría) de cristales incoloros, que sinterizan a partir de 272°C.
y se descomponen a aproximadamente 290°C.

El compuesto puede ser transformado de manera usual
15 en el clorhidrato (p. de f. >300°C) y en el sulfato (p. de f.
aproximadamente 290°C con descomposición). Además, forma una sal
sódica, que se descompone a 180-210°C.

EJEMPLO 2

2-etoxi-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona.

20 3,62 g de 2-cloro-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona
son calentados a reflujo durante 3 horas en una solución de
etilato de sodio preparada a partir de 1,15 g de sodio y 75 ml
de etanol. La mezcla de reacción es llevada hasta sequedad en
vacío, después de lo cual se recoge el residuo en agua, se ajuga
25 ta la solución a pH 6 con ácido clorhídrico 2 N, y se extrae
con cloroformo. Por recristalización en agua del residuo en
cloroformo, utilizando carbón activo, se obtienen 0,8 g (21% de
la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 173-175°C.; clorhi

389458

23



drato; p. de f. > 300°C. La sustancia muestra polimorfía; otra modificación cristalina funde a 194-195°C (en agua-metanol).

De manera análoga, a partir de 2-cloro-pirido

2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona y propilato de sodio en n-propanol

5 o isopropilato de sodio en isopropanol, se obtienen:

2-n-propoxi-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona cristales inco-
loros, p. de f. 166-168°C (en agua), y

2-isopropoxi-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona cristales inco-
loros. p. de f. 160-162°C (en benceno).

10

EJEMPLO 3

2-(β-hidroxi-etoxi)-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona.

1,01 g de sodio son disueltos en 50 ml de etilén-gli-
col, después de lo cual se añaden 3,6 g de 2-cloro-pirido
2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona y se calienta durante 5 horas sobre
15 baño María hirviendo. Después de adición de agua se ajusta un
valor de pH de 5 con ácido clorhídrico 2 N y se filtra con suc-
ción el producto que se separa lentamente por cristalización.

Rendimiento: 3,0 g (72,5% de la teoría) de cristales
incoloros, que después de recrystalizar en agua funden a 240-
20 242°C.

EJEMPLO 4

2-(β-metoxi-etoxi)-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona.

3,6 g de 2-cloro-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona son
calentados durante 5 horas sobre baño María hirviendo con una
25 solución de alcoholato preparada a partir de 1,38 g de sodio y

389458

23



100 ml de monometiléter de etilén-glicol. La mezcla de reacción es llevada hasta sequedad en vacío, después de lo cual se recoge en 80 ml de agua, se ajusta a un valor de pH de 5 con ácido clorhídrico 2 N, y se extrae con cloroformo. Por recristalización en etanol del residuo en cloroformo, utilizando carbón activo, se obtienen 3,8 g (81,5% de la teoría) de cristales incoloros de p. d f. 155-157°C.

EJEMPLO 5

2-aliloxi-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona.

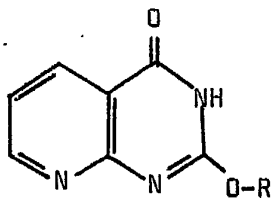
10 3,6 g de 2-cloro-pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona son calentados a 100°C durante 10 horas con una solución de alcoholato preparada a partir de 1,84 g de sodio y 100 ml de alcohol alílico. Se mezcla con agua la mezcla de reacción, se ajusta a un valor de pH de 5-6 con ácido clorhídrico 2 N, y se
15 extrae con cloroformo. Por recristalización en etanol del residuo en cloroformo, utilizando carbón activo, se obtienen 2,1 g (51,8% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 134-136°C.

N O T A

20 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

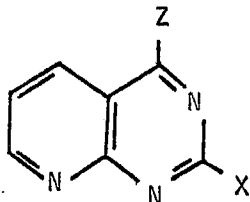
1.- Procedimiento para la preparación de pirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-ona de la fórmula general

389458



(I),

en que R significa un radical alcohilo inferior, de cadena recta o ramificada, eventualmente sustituido por grupos hidroxilo o alcoxi, o un radical alquenilo, y sus sales con ácidos o bases fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



(II),

con compuestos de la fórmula general III



en las que R tiene los significados arriba indicados, Z significa un grupo hidroxilo o un grupo susceptible de ser transformado en éste, y en cada caso uno de los radicales X e Y representa un grupo reactivo, mientras que el otro radical significa un grupo hidroxilo o alcoholato; y - si Z no es ningún grupo hidroxilo - se transforma éste de manera usual en el grupo hidroxilo, y los compuestos se transforman en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles.

389458

23



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDO
[2,3-d]PIRIMIDIN-4(3H)-ONAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 23 MAR 1971

CARLOS FERNANDEZ BARRALAS
P.P.