

416304



F.C. 12-6-75

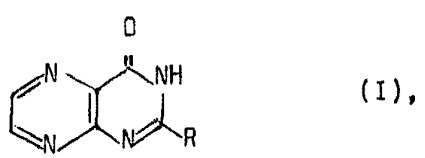
Int. Cl.: CO7D//A61K

416304

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 2-ALCOHIL-4(3H)-
PTERIDINONAS".

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de 2-alcohol-4(3H)-pteridinonas de la fórmula
general I



en que R significa un grupo alcohol de cadena recta, rami-
ficada o cíclico con 2 a 7 átomos de carbono, de sus sales
con ácidos y bases fisiológicamente compatibles. para la ob-
tención de medicamentos.

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

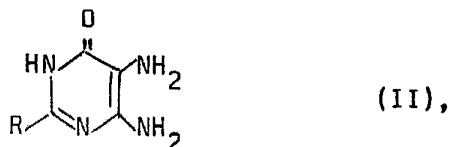
El procedimiento de acuerdo con el invento para la



preparación de compuestos de la fórmula I está caracterizado porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

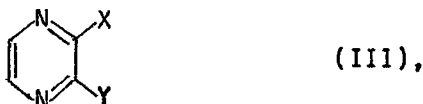
5



en que R tiene los significados arriba citados, de manera de por sí conocida, con glioxal o con un derivado del mismo capaz de reaccionar; o

10

b) se condensan compuestos de la fórmula III



15

en que X significa un grupo carboxilo o un derivado del mismo capaz de reaccionar e Y significa un grupo amino o un radical intercambiable por un grupo amino, con un ácido carboxílico de la fórmula general IV,

20



en la que R tiene los significados arriba citados, o con sus derivados reactivos, y los compuestos se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

La variante de procedimiento a) se lleva a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos, condensando 4,5-diamino-



5 pirimidinas de la fórmula II o sus sales por adición de ácido
 con glioxal o con sus derivados capaces de reaccionar; para
 ello entran en consideración por ejemplo los compuestos por
 adición con bisulfito de sodio, acetales, oximes, hidrazones,
 10 etc. La reacción se efectúa en agua, en un alcohol o en otro
 disolvente inerte a la temperatura ambiente o a temperatura
 elevada; puede trabajarse en ausencia o en presencia de agen-
 tes de condensación ácidos o alcalinos, tales como por ejem-
 plo ácidos minerales, hidróxidos de metal alcalino o alcohola-
 15 tos de metal alcalino o incluso intercambiadores de iones.

Para la realización de la variante de procedimiento
 b) se calientan compuestos de la fórmula III, convenientemen-
 te en un exceso del ácido carboxílico de la fórmula IV o de
 un derivado reactivo del mismo, en presencia de un agente de
 20 condensación apropiado, añadiéndose eventualmente un disolven-
 te inerte. Como derivado capaz de reaccionar del ácido carbo-
 xílico de la fórmula III es especialmente apropiada la amida;
 como radical Y intercambiable por un grupo amino se utiliza
 por ejemplo un halógeno. En calidad de compuestos reactivos
 25 de las sustancias de la fórmula IV se emplean preferiblemente
 los derivados de la fórmula V



25 en la que R posee los significados arriba citados, y Z₁, Z₂
 y Z₃ representan grupos alcoxi, grupos aciloxi, o 2 de estos
 radicales conjuntamente representan un grupo imino.

Es especialmente favorable la utilización de una



mezcla de un ortoéster de ácido carboxílico o un éster de ácido carboximídico de la fórmula general V y un agente de condensación.

5 Como agente de condensación apropiado entran en consideración preferiblemente anhídridos de ácido carboxílico, encontrando utilización de modo preferente anhídrido acético; no obstante pueden emplearse también otros agentes de condensación, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido polifosfórico, ácidos de Lewis o bases de Lewis, o intercambiadores de iones apropiados.

10 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 preferiblemente son concentrados en vacío hasta sequedad.

15 Para la utilización de las sustancias de acuerdo con el invento como medicamentos con efecto diurético y natriurético son apropiadas en principio todas las formas de administración por vía enteral y parenteral. Para ello, la sustancia activa es mezclada con excipientes sólidos o líquidos y es llevada a una forma apropiada.

20 Ejemplos de excipientes sólidos son lactosa, manita, almidón, talco, metilcelulosa, gelatinas, etc., a los que en caso deseado se añaden 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 sólo unos pocos disolventes, tales como por ejemplo



dimetilsulfóxido. Por lo tanto, concentraciones más elevadas son administradas de modo preferente como suspensión. En la medicina humana se han acreditado en el caso de la administración por vía enteral dosis de sustancia activa entre 10 y 500 mg por día en 1 a 4 dosis individuales; en el caso de administración por vía 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 buen efecto diurético que se conserva sorprendentemente durante largo tiempo, producen en el organismo una segregación acrecentada de iones sodio, sin influir al mismo tiempo sobre la segregación de iones potasio. Las sustancias de acuerdo con el invento se diferencian por este hecho de los agentes diuréticos conocidos hasta el momento, los cuales o bien producen una segregación acrecentada de iones sodio y potasio o bien producen una segregación de iones sodio con simultánea retención de iones potasio. Por consiguiente se pone a disposición del médico un nuevo agente para poder tratar a pacientes con equilibrio perturbado de sodio pero con equilibrio normal de potasio.

En los siguientes Ejemplos se explican con más detalle los procedimientos de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

2-etil-4(3H)-pteridinona.

Se calientan a ebullición 10 g de 2-etil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina (65 milimoles) en 100 ml de agua, se aña-



den 5,7 g de hidrato de glioxal (75 milimoles) y se calienta a ebullición durante 15 minutos.

La solución de reacción es llevada a sequedad en vacío y el residuo es mezclado con un poco de etanol.

5 Se obtienen 3,8 g de 2-etil-4(3H)-pteridinona, que después de recristalización en etanol funde con descomposición a 245-255°C.

La 2-etil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina empleada como compuesto de partida es preparada de modo análogo a la
10 2-metil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina que se describe en J. Chem. Soc. 1953, 3721. Rendimiento 61% de la teoría; p. de f. 227-230°C (con descomposición).

EJEMPLO 2

2-isopropil-4(3H)-pteridinona

15 De modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 10 g de 2-isopropil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina se obtienen 3 g de 2-isopropil-4(3H)-pteridinona, que después de recristalización en etanol funde a 232-234°C.

La 2-isopropil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina empleada como compuesto de partida es preparada de modo análogo
20 a la 2-metil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina descrita en J. Chem. Soc. 1953, 3721. Rendimiento: 58% de la teoría; p. de f. 220-230°C (con descomposición).

EJEMPLO 3

25 2-propil-4(3H)-pteridinona.



Método I

Una mezcla de 20 ml de éster etílico de ácido butí-
rimídico y 20 ml de anhídrido acético es mezclada con 5 g de
3-amino-pirazin-carboxamida (36 milimoles) y es calentada a
5 reflujo durante una hora. Se concentra la solución oscura,
se pone al residuo oleoso en ebullición con acetato de etilo
y se aísla la 2-propil-4(3H)-pteridinona que cristaliza al
enfriar. Rendimiento: 4,8 g. Esta, después de recristaliza-
ción en agua funde a 203-205°C.

10

Método II

Una mezcla de 10 ml de ortoéster trietílico de áci-
do butírico y 10 ml de anhídrido acético es mezclada con 2 g
de 3-amino-pirazín-carboxamida y es calentada a reflujo du-
rante una hora.

15

La 2-propil-4(3H)-pteridinona que cristaliza al
enfriar es separada por filtración y recristalizada en eta-
nol. Rendimiento: 1 g; p. de f. 204-205°C.

EJEMPLO 4

2-isobutil-4(3H)-pteridinona.

20

Una mezcla de 32 g de éster etílico de ácido isovale-
rimídico (0,25 moles) y 20 g de anhídrido acético (0,2 moles)
es calentada a 200°C de manera que puede separarse por desti-
lación una parte de los componentes más fácilmente volátiles
y el punto de ebullición sube por encima de 150°C. Luego se
añaden 5 g de 3-amino-pirazincarboxamida (36 milimoles) y se

25



calienta durante 3 horas a alrededor de 200°C, luego se destila lo más que sea posible y se lleva el residuo a cristalización con algo de etanol y éter. Se obtienen 3,5 g de 2-isobutil-4(3H)-pteridinona, que después de recristalización en etanol funde a 236-238°C.

5

De manera análoga se obtienen:

2-ciclopropil-4(3H)-pteridinona

a partir de 3-amino-pirazincarboxamida y éster etílico de ácido ciclopropancarbinídico.

10

Rendimiento 84% de la teoría: p. de f. 275°C (con descomposición), en agua.

2-ciclohexil-4(3H)-pteridinona

a partir de 3-amino-pirazincarboxamida y éster etílico de ácido ciclohexancarbinídico.

15

Rendimiento: 52% de la teoría; p. de f.: 232-234°C, (en etanol).

2-(3-pentil)-4(3H)-pteridinona

a partir de 3-amino-pirazincarboxamida y éster etílico de ácido dietilacetimidico.

20

Rendimiento: 45% de la teoría. p. de f. 112°C (en acetato de etilo).

2-ter-butil-4(3H)-pteridinona

a partir de 3-amino-pirazincarboxamida y éster etílico de ácido trimetilacetimidico.

25

Rendimiento: 45% de la teoría; p. de f. 264-266°C (en acetato de etilo).

10303



2-ciclopentil-4(3H)-pteridinona

a partir de 3-amino-pirazincarboxamida y éster etílico de ácido ciclopentancarbimídico.

5 Rendimiento: 48% de la teoría: p. de f. 257° C con descomposición), en acetato de etilo.

EJEMPLO 5

2-neopentil-4(3H)-pteridinona

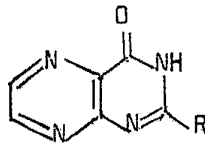
10 3,9 g de 2-neopentil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina (20 milimoles) y 1,9 g de hidrato de glioxal (25 milimoles) son calentados a reflujo durante 15 minutos en 30 ml de etanol después de haber añadido 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución de reacción es llevada a sequedad en vacío y el residuo es extraído a reflujo con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es llevado a sequedad en vacío y el residuo (2,2 g) es recristalizado en acetato de etilo; p. de f. 252-254°C. Rendimiento: 52% de la teoría.

15 La 2-neopentil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina empleada como compuesto de partida es preparada de modo análogo a la 2-metil-4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidina descrita en J. Chem. Soc. 1953, 3721; p. de f. 170°C (con descomposición).

-----N O T A-----

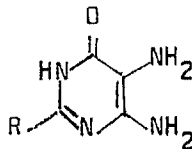
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

25 1.- Procedimiento para la preparación de 2-alcohol-4(3H)-pteridinonas de la fórmula general I



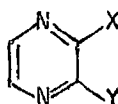
(I),

5 en la que R significa un grupo alcoholo de cadena recta, rami-
 ficada o cíclico con 2 a 7 átomos de carbono, así como sus
 sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque
 a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



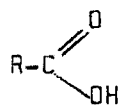
(II),

10 en la que R tiene los significados arriba citados, de manera
 de por sí conocida, con glioxal o con un derivado del mismo
 capaz de reaccionar, o b) se condensan compuestos de la fór-
 mula III



(III),

15 en que X significa un grupo carboxilo o un derivado del mis-
 mo capaz de reaccionar e Y significa un grupo amino o un ra-
 dical susceptible de ser intercambiado por un grupo amino,
 con un ácido carboxílico de la fórmula general IV



(IV),

Handwritten signature or initials.



en la que R tiene los significados arriba citados, o con derivados reactivos del mismo; después de lo cual los productos obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

5

2.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ALCOHIL-4(3H)-PTERIDINONAS".

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

Madrid, 26 JUN. 1973