



10 ES	11 NUMERO 419.362	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 5.10.73	

P.- 55.453

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 47490/71	32 FECHA 12.10.71	33 PAIS G. Bretaña
--	----------------------	-----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 407.527
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR UNA FORMULACION FARMACEUTICA EN TABLETAS QUE COMPRENDE UNA PIRIDO [2,3-d] /PIRIMIDINA"
--

71 SOLICITANTE (S) HAMISH CHRISTOPHER SWAN WOOD y THOMAS PATERSON
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 26 Albert Drive, Bearsden, Glasgow, Escocia y 29 Frobisher Way, Gravesend, Kent, Inglaterra
--

72 INVENTOR (ES) los mismos solicitantes

73 TITULAR (ES)

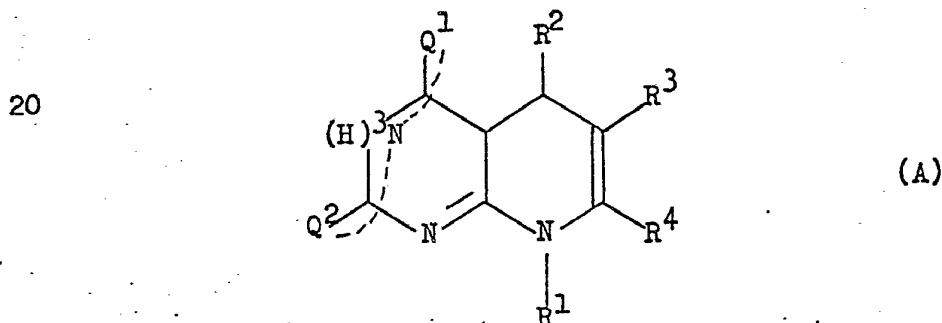
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

Esta invención se refiere a pirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas en posición 8, a métodos para preparar las mismas y a nuevos compuestos intermedios formados durante el proceso.

5 En la bibliografía se han descrito pirido[2,3-d]pirimidinas sin el sustituyente en posición 8. Por ejemplo, la memoria descriptiva de la patente británica Nº 1.129.084 describe un gran número de 2,4,7-triamino-pirido[2,3-d]pirimidinas que tienen actividad antibacteriana y diurética.

10 Las pirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas en posición 8 de la invención son análogos estructurales próximos del precursor de la pteridina, indicado por la fórmula (1) en la página 33, que está involucrado en la biosíntesis de riboflavina.

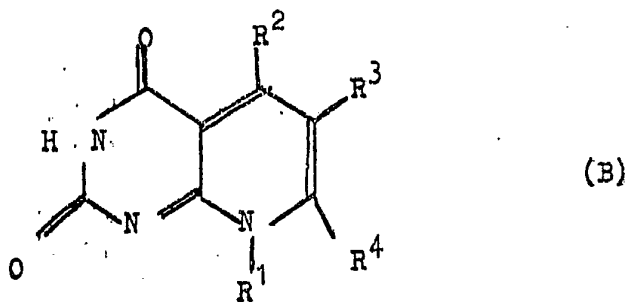
15 Según la presente invención, se proporciona una pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (A):



25 en la cual la línea de puntos indica la presencia de

dos enlaces adicionales en el resto $Q^2 - C(2) - N(3) - C(4) - Q^1$, en donde Q^1 y Q^2 son idénticos o diferentes, llevando el átomo N(3) un átomo de hidrógeno como sustituyente, y son seleccionados de la clase que consta de átomos de oxígeno y de azufre y del grupo imino, o uno solamente de los sustituyentes Q^1 y Q^2 es como se acaba de definir, siendo el otro un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo tiol o un grupo alcohílico; R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y R^1 representa un grupo alcohilo o hidroxialcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una sal de la misma.

Cuando Q^1 y Q^2 representan átomos de oxígeno, la pirido[2,3-d]pirimidina se representa normalmente en su forma ceto (B):



Tales compuestos de fórmula (B), o sus sales

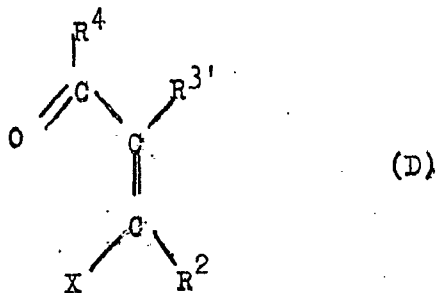
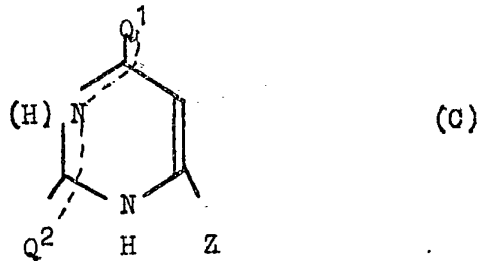
aceptables farmacéuticamente, por ejemplo cuando R^1 re-
presenta un grupo de fórmula $-CH_2 (CHOH)_n H$, en donde
n es un número entero de 1 a 5, por ejemplo de 1 a 4,
especialmente cuando R^1 representa un grupo D-ribitilo,
5 son activos contra microorganismos que utilizan
de novo síntesis de riboflavina. Tales microorganismos
pueden ser bacterias, por ejemplo el E. coli, protozoos
u hongos. Puesto que los mamíferos y las aves necesi-
tan riboflavina sintetizada previamente, los compues-
tos de fórmula (B) poseen la ventaja adicional de que
10 tienen baja toxicidad para el individuo infectado.

Cuando R^2 , R^3 y R^4 representan grupos alcohi-
lo, se prefiere que éstos sean grupos metilo. A este
respecto, es interesante hacer observar que se ha en-
15 encontrado que el compuesto 2,3,4,8-tetrahidro-6,7-dime-
til-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido[2,3-d]pirimidina es
substancialmente más activo que la 2,3,4,8-tetrahidro-
-5,6-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido[2,3-d]piri-
midina. También se ha encontrado que es activo el com-
20 puesto 2,3,4,8-tetrahidro-2,4-dioxo-D-ribitilpirido
[2,3-d]pirimidina.

Conforme a un aspecto de la invención, se pro-
porciona un método para preparar un compuesto de fórmu-
la (A) que comprende:

25 (a) hacer reaccionar un derivado pirimidínico de fórmu

la (C) con un compuesto de fórmula (D) o con la sal só
 dica, o un acetal, o un cetal del mismo



en donde Q¹, Q², R² y R⁴ son como se definieron anterior
 15 mente, R^{3'} puede ser un grupo R³ y Z representa:

el grupo NHR¹, siendo R¹ como se definió an-
 teriormente, en cuyo caso o bien

20 (i) X es un átomo de hidrógeno o de halóge-
 no, o un grupo alcoxi, acetiloxi, hi-
 droxi, alcoholtilio, o amino opcionalmen-
 te sustituido, o bien

(ii) X, tomado juntamente con R^{3'}, repre-
 senta un enlace adicional cuando R³
 en el compuesto de fórmula (A) repre-
 25 senta hidrógeno;

(b) cuando X es hidrógeno, eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles superfluos del producto intermedio formado; y

5 (c) convertir opcionalmente dicho grupo Q^1 y/o dicho grupo Q^2 , cuando son sustituyentes diferentes del átomo de oxígeno o del grupo hidroxilo, en un grupo hidroxilo o en un átomo de oxígeno. La sustitución del grupo tiol o alcohílico o del átomo de azufre por el grupo hidroxílico o el átomo de oxígeno puede llevarse a
10 cabo calentando con ácido clorhídrico, bromhídrico o cloroacético, en disolución acuosa. (Véase, por ejemplo, la página 171 del libro "The Pyrimidines Supplement 1", de D.J. Brown, publicado por Wiley-Interscience en 1.970).

15 El grupo amino puede convertirse en el derivado hidroxílico empleando una hidrólisis ácida o alcalina, o, en algunos casos, un tratamiento con ácido nitroso. Los agentes que han sido utilizados para efectuar la hidrólisis ácida son ácido clorhídrico concentrado y ácido sulfúrico (véanse las páginas 167 y siguientes del libro anterior, de D.J. Brown).

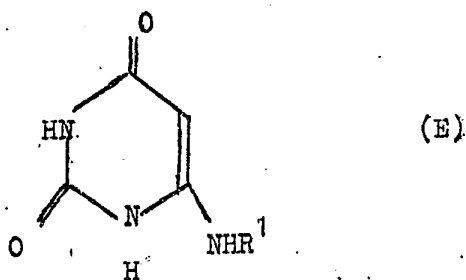
20

El átomo de halógeno puede convertirse directamente en un grupo hidroxilo empleando una hidrólisis ácida o alcalina. Puede utilizarse una hidrólisis ácida con ácido clorhídrico a reflujo, pero se prefiere

25

que la hidrólisis sea llevada a cabo en medios alcalinos, por ejemplo, empleando hidróxido sódico acuoso. Como alternativa a la hidrólisis directa del átomo de halógeno, el átomo de halógeno puede convertirse en primer lugar en el grupo alcoxi o alcoholito, y este grupo hidrolizarse utilizando medios ácidos o alcalinos.

En una realización preferida de la invención se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (B) que comprende hacer reaccionar un aminociclo sustituido en posición 4 de fórmula (E)



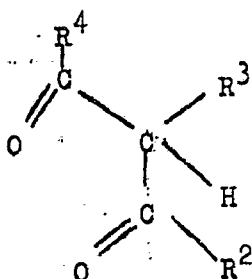
en donde R^1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (D), en donde X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y, cuando X es un átomo de hidrógeno, eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles superfluos del producto intermedio formado.

Cuando X es un átomo de hidrógeno, la reacción se desarrolla a través de un compuesto intermedio que es probablemente un compuesto tricíclico (por ejem

5
10
15
20
25

pló, el compuesto 32 en los esquemas que aquí se adjun-
tan). Este producto intermedio puede ser convertido en
la pirido[2,3-d]pirimidina sustituida en posición 8
por un proceso térmico, por ejemplo, por calentamiento
en éter difenílico o, en algunos casos, dejándolo sim-
plemente que repose en una disolución ácida durante
unos cuantos días.

Cuando X es un grupo hidroxilo, el compuesto
de fórmula (D) puede estar igualmente bien representa-
do por su forma ceto:



"En vista de la substancial simetría del an-
terior compuesto, y de la identidad de los grupos fun-
20 cionales que actúan recíprocamente, es posible que los
sustituyentes R² y R⁴ estén intercambiados en el pro-
ducto final. También se ha sugerido que otros compues-
tos de fórmula (D) pueden reaccionar de manera similar,
en ciertas circunstancias, para producir una piridopi-
25 rimidina de fórmula (A) o (B) en que los sustituyentes

R^2 y R^4 están intercambiados. En otras palabras, el grupo X de la molécula D, en vez del sustituyente COR^4 de esta molécula, puede actuar recíprocamente sobre el sustituyente Z de la molécula de fórmula (C)".

5 Los reactivos carbonílicos de fórmula (D) en donde X es un grupo hidroxílico se usan como tales o, preferentemente, en forma de su sal sódica o de su acetal o cetal.

10 Una ventaja del proceso anterior, cuando Q^1 y Q^2 representan átomos de oxígeno y Z es el grupo NHR^1 , es que los aminouracilos sustituidos en posición 4 de partida son fácilmente asequibles a partir de la reacción del 4-clorouracilo con la amina apropiada. Las piridinas adecuadamente sustituidas serían difíciles de
15 obtener si se hubiera de considerar el partir de precursores pirimidínicos.

Los compuestos de fórmula (A) en donde uno o ambos de los sustituyentes Q^1 y Q^2 representan un grupo diferente a un grupo hidroxilo o un átomo diferente
20 al oxígeno son productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (B). Por lo tanto, en un aspecto más de la invención, se proporcionan tales compuestos.

25 Para el tratamiento de infecciones bacterianas, protozoicas o fungicas de mamíferos y aves, un

compuesto de fórmula (B), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, puede presentarse, con un excipiente aceptable para ello, como un preparado farmacéutico. Las sales de sodio y de potasio son sales aceptables farmacéuticamente adecuadas. El excipiente debe ser, desde luego, "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes del preparado y no ser perjudicial para el receptor del preparado, teniendo en cuenta la vía por la cual se pretende que sea administrado el preparado. El excipiente puede ser un sólido o un líquido, y se formula con un compuesto de fórmula (B) preferentemente en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo una tableta. Los compuestos de fórmula (B) pueden ser incorporados en los preparados ya sea en forma de una base, ya sea en la de una sal por adición de ácido de ésta, y el preparado puede formularse por una cualquiera de las bien conocidas técnicas de farmacia que consisten básicamente en mezclar los componentes del preparado.

Para la administración oral, los polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensioactivos y pueden estar presentados en una poción en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión acuosa o no acuosa, cuando puede estar incluido también

un agente de suspensión; en tabletas, hechas preferente
mente a partir de gránulos del ingrediente activo con
un diluyente, por compresión con aglutinantes y lubri-
cantes; o en una suspensión en agua, o en un jarabe, o
5 en un aceite, o en una emulsión de agua y aceite, cuan-
do pueden estar incluidos también agentes saporíferos,
de conservación, de suspensión, espesantes y emulsio-
nantes. Los gránulos o las tabletas pueden estar recu-
biertas, y las tabletas pueden estar provistas de enta-
10 lladuras. Una tableta adecuada puede contener de 0,35
a 3,5 gramos de material activo.

Para la administración parenteral, los com-
puestos pueden estar contenidos en recipientes de una
dosis unitaria o de múltiples dosis, en disoluciones in-
15 yectables acuosas o no acuosas que pueden contener an-
tioxidantes, tampones, productos bacteriostáticos y so-
lutos que hacen que los compuestos sean isotónicos con
la sangre; o en suspensiones acuosas o no acuosas cuan-
do pueden estar también incluidos agentes de suspensión
20 y agentes espesantes; pueden hacerse disoluciones o
suspensiones para la inyección extemporánea a partir
de polvos, gránulos o tabletas estériles, que pueden
contener diluyentes, agentes dispersantes y agentes ten-
sioactivos, aglutinantes y lubricantes.

25 Para la administración rectal, los compuestos

5 pueden estar presentados en asociación con un material de base de bajo punto de fusión, capaz de liberar el compuesto para que realice su función farmacológica, material de base que, cuando está configurado adecuadamente, forma un supositorio.

Si bien las vías de administración anteriormente enumeradas representan aquellas que han de emplearse más probablemente, no agotan necesariamente las posibilidades, que pueden incluir la administración tópica o local.

10 La presente invención proporciona también un método para preparar una composición farmacéutica que comprende asociar un compuesto de fórmula (B), o un sal del mismo aceptable farmacéuticamente, con un excipiente aceptable farmacéuticamente para el mismo.

15 Los compuestos de fórmula (B) han de ser administrados al individuo infectado en un margen de dosificación de 3 a 100, preferentemente de 5 a 50, lo más preferentemente de 10 a 30 miligramos por kilogramo de peso corporal, y han de administrarse tres veces al día.

A continuación se esboza brevemente algo de la química involucrada en la presente invención.

25 La condensación de 4-(2-hidroxietilamino)-uracilo (2) y crotonaldehído (4) en ácido clorhídrico al

20 %, a temperatura ambiente, dió un sólo producto (8) con un buen rendimiento (véanse, por favor, las láminas adjuntas para identificar los números de referencia; nótese bien el hecho de que el compuesto carbonílico de fórmula C, en donde X es un grupo hidroxilo, está mostrado en su forma ceto). El producto ($C_{10}H_{13}N_3O_3$) fue convertido fácilmente en la 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (13) por calentamiento en éter difenílico. También se podría llevar a cabo la conversión manteniendo el compuesto intermedio (8) a su punto de fusión durante un corto período, o dejando reposar una disolución en ácido diluido, a temperatura ambiente, durante unos cuantos días.

La reacción del uracilo (2) con metil-vinil-cetona (5) en ácido clorhídrico al 20 %, a temperatura ambiente, dió un compuesto intermedio (9) similar al mencionado anteriormente, y este compuesto fué convertido en 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxietil)-7-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (14) por calentamiento a reflujo en éter difenílico. La piridopirimidina era diferente de la obtenida a partir de la reacción con el crotonaldehído, aunque el espectro de resonancia magnética nuclear era muy semejante.

Una reacción similar utilizando metacroleína

(6) dió la 6-metilpirido[2,3-d]pirimidina (15) nueva-
mente a través de un compuesto intermedio (10). Pare-
cía probable que las estructuras de los compuestos in-
termedios (8), (9) y (10) formados en estas reacciones
5 fuesen análogas, y esto fué confirmado por los espec-
tros de U.V., que eran similares.

La nueva síntesis de pirido[2,3-d]pirimidinas se aplicó a continuación a la síntesis de 5,6-dime-
tilpirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas en posición
10 8. Así, la condensación de aldehído tíglico (7) y de
hidroxietilaminouracilo (2) dió, como uno de los prin-
cipales productos, una piridopirimidina (11) con pro-
piedades semejantes a las de los compuestos intermedios
(8), (9) y (10).

15 El otro producto principal fué la 5,6-dime-
tilpiridopirimidina (16), que podría obtenerse también
calentando el compuesto intermedio (11) en éter difení-
lico o en agua hirviendo.

20 El 4-D-ribitilaminouracilo (3) fué tratado
de una manera similar con aldehído tíglico (7) en áci-
do. Se obtuvo un producto (12). Este exhibía, sin em-
bargo, una absorción de U.V. similar a la del compues-
to intermedio (11). No se podría aplicar en este caso
el tratamiento en éter difenílico, ya que el producto
25 era insoluble en el disolvente. El calentamiento del

producto en 2-etoxietanol, o en agua, durante unas cuan-
tas horas, dió una mezcla de productos. La 5,6-dimetil-
-8-D-ribitilpiridopirimidina (17) se obtuvo eventualmen-
te manteniendo el producto bruto a su punto de fusión
5 durante unos cuantos minutos. La estructura se asignó
sobre la base del espectro ultravioleta, que era casi
idéntico al del análogo 5,6-dimetil-8-hidroxiético (16),
pero diferente del correspondiente al análogo 6,7-dime-
til-8-hidroxiético (18), preparado por un método al-
10 ternativo.

Robins e Hitchings, en J. Amer. Chem. Soc.,
1.958, 80, 3449, han indicado que la condensación de 4-
-aminouracilo con β -dicetonas o β -cetoaldehídos en
ácido fosfórico, a 100° C, produce 1,2,3,4-tetrahidro-
15 -2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidinas. Esta reacción se
aplicó a la síntesis de piridopirimidinas sustituidas en
posición 8 a partir de aminouracilos sustituidos en po-
sición 4.

La reacción entre 4-(2-hidroxiethylamino)uraci-
20 lo (2) y la sal sódica de 2-metilbutan-3-on-1-ál (24)
en ácido fosfórico al 85 % dió un rendimiento bajo de
una pirido[2,3-d]pirimidina. El producto difería de
la 5,6-dimetil-pirido[2,3-d]pirimidina (16) preparada
empleando aldehído tiglico, y se formuló como 2,3,4,8-
25 -tetrahidro-8-(2-hidroxiethyl)-6,7-dimetil-2,4-dioxopiri

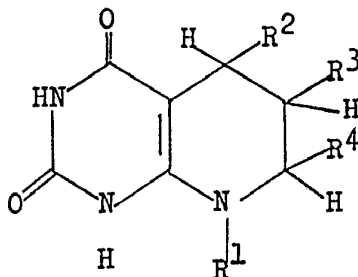
de 2,3-d pirimidina (18).

Acetilacetona (25) se condensó de manera similar con 4-(2-hidroxietilamino)uracilo (2) para dar la 5,7-dimetil-pirido 2,3-d pirimidina (19). No obstante, los rendimientos en estas reacciones fueron bajos, y se encontró que el uso de ácido clorhídrico diluido en lugar de ácido fosfórico al 85 % condujo a rendimientos incrementados (esto es cierto sólo para los amino-uracilos sustituidos en posición 4; continuando el ácido fosfórico siendo el reactivo preferido para las reacciones en que se usa 4-aminouracilo). Se obtuvo un incremento adicional en rendimiento empleando los acetales de los cetoaldehidos en vez de las sales sódicas.

De esta manera se condensaron los acetales (26), (27) y (28) con el hidroxietilaminouracilo (2) en ácido clorhídrico diluido para dar las pirido 2,3-d pirimidinas sustituidas en posición 8 (20), (14) y (21) con buenos rendimientos. El ribitilaminouracilo (3) dió productos análogos (22) y (23) por condensación con el cetoaldehido (24) y con el acetal (28), respectivamente.

Las pirido 2,3-d pirimidinas de fórmula (A) o los compuestos intermedios tricíclicos que conducen a ellas pueden por su parte ser reducidos. Así, la hidrogenación catalítica produce los correspondientes compuestos reducidos tales como los de fórmula (D):

5



10

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

La invención está ilustrada por los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

15

Los espectros ultravioletas se determinaron empleando un espectrofotómetro Unicam (Modelo SP 800 A), sobre disoluciones acuosas de pH normalizado. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron empleando o bien un espectrómetro Perkin-Elmer R10 (60 MHz), o bien un instrumento Varian HA-100 (100 MHz); las desviaciones químicas se expresan en unidades τ relativas al tetrametilsilano (τ_{10}). Los espectros infrarrojos se efectuaron en un espectrofotómetro de red Perkin-Elmer (Modelo 257), ya en forma de películas líquidas, ya en forma de discos prensados en KCl. Los espectros de masas se efectuaron en un instrumento A.E.I. MS902.

20

25

Se desarrollaron cromatogramas sobre papel, por la técnica ascendente, utilizando papel Whatman N° 1, con (A) butan-1-ol - ácido acético 5N (7:3), (B) propan-1-ol - amoníaco acuoso al 1 % (2:1), y (C) cloruro amónico al 3 %, como disolventes. Las manchas se localizaron mediante luz ultravioleta filtrada (254 y 365 nm), y los derivados D-ribitílicos se identificaron adicionalmente empleando una pulverización con peryodato.

Reacción entre crotonaldehído y 4-(2-hidroxietilamino)uracilo. - Se disolvió 4-(2-hidroxietilamino)uracilo (5,1 g, 0,03 moles) en ácido clorhídrico al 20 % (50 ml), y se añadió crotonaldehído (5 ml) recientemente destilado. Por mantenimiento en reposo durante la noche a temperatura ambiente, precipitaron cristales incoloros. El producto se separó por filtración. La adición cuidadosa de hidróxido amónico concentrado a las aguas madres dió una tanda más pequeña del mismo producto.

La recristalización en agua dió la pirido/2,3-d7 pirimidina (8) (4,8 g, 72 %) en forma de agujas incoloras, P.F. 249-252° C (Encontrado: C, 53,8 %; H, 6,19 %; N, 18,48 %. Calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_3$: C, 53,81 %; H, 5,83 %; N, 18,83 %). La medida de masa con elevada resolución del ion padre en el espectro de masas dió M 223,09576. Calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_3$: M 223,09568.

El producto (8) no dió color cuando se trató

con nitrito sódico y ácido acético, o con nitrito sódico y ácido clorhídrico diluido.

2,3,4,8-Tetrahidro-8-(2-hidroxietyl)-5-metil-
-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (13).— El producto
5 (8) se mantuvo a su punto de fusión durante unos pocos minutos para dar un nuevo producto. La conversión se llevó a cabo del modo más satisfactorio calentando a reflujo el producto (1 g) en éter difenílico (50 ml) durante 2 horas y precipitando el nuevo producto por adición de éter de petróleo o hexano. La recristalización
10 en etanol acuoso dió la piridopirimidina (0,8 g, 81 %) en forma de agujas de color amarillo pálido, P.F. 295 - 298° C (descomp.) (Hallado: C, 53,62 %; H, 5,11 %; N, 19,05 %. Calculado para $C_{10}H_{11}N_3O_3$: C, 54,30 %; H, 4,98 %; N, 19,00 %).

Una disolución del producto (8) en ácido clorhídrico diluido formó lentamente la piridopirimidina al mantenerse en reposo.

1,2,3,4,5,6,7,8-Octahidro-8-(2-hidroxietyl)-5-
-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (29).— Una di
20 solución de la piridopirimidina (13) en ácido clorhídrico 5N se hidrogenó sobre óxido de platino, con absorción de 2 moles de hidrógeno por mol de material de partida. La elaboración en la forma usual dió el clorhidrato de
25 (29) en forma de cristales incoloros (70 %) (Hallado:

C, 45,9 %; H, 5,91 %; N, 15,89 %; Cl, 13,7 %. Calculado para $C_{10}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 45,9 %; H, 6,12 %; N, 16,09 %; Cl, 13,57 %).

5 Se obtuvo la misma octahidro-2,4-dioxopiridopirimidina por reducción catalítica (absorción de 1 mol de hidrógeno) del compuesto intermedio (8).

Reacción entre metil-vinil-cetona y 4-(2-hidroxi-etilamino)-uracilo.- 4-(2-hidroxi-etilamino)-uracilo (0,34 g, 0,002 moles) y metil-vinil-cetona (0,5 moles) en ácido clorhídrico al 20 % (3,5 ml) se dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche. La adición cuidadosa de hidróxido amónico concentrado precipitó un polvo blanco que, por recristalización en agua, dió la piridopirimidina (9) (0,14 g, 31 %) en forma de cristales incoloros, P.F. 266-267° C. (Hallado: C, 53,68 %; H, 5,91 %; N, 18,75 %. Calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_3$: C, 53,81 %; H, 5,83 %; N, 18,83 %).

10

15

2,3,4,8-Tetrahidro-8-(2-hidroxi-etil)-7-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (14).- (a) Se disolvió 4-(2-hidroxi-etilamino)-uracilo (3,4 g, 0,02 moles) en la cantidad mínima de ácido clorhídrico 0,1 N caliente, y se añadió dimetilacetal de acetoacetaldehído (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se concentró en vacío hasta que comenzó la cristalización.

20

25

Los cristales se filtraron, se lavaron con benceno caliente (para eliminar el 1,3,5-triacetilbenceno que se había formado), y se recristalizó en etanol acuoso para dar la pirido[2,3-d]pirimidina (2,9 g, 67 %) en forma de agujas de color amarillo pálido, P.F. 314-316° C (descomp.) (Hallado: C, 54,70 %; H, 4,98 %; N, 19,08 %. Calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_3$: C, 54,30 %; H, 4,98 %; N, 19,00 %).

(b) La piridopirimidina intermedia (9) se calentó en éter difenílico como en el caso del isómero 5-metilico descrito anteriormente. La recristalización del producto resultante en etanol acuoso dió 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxietil)-7-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (65 %), idéntica al material preparado anteriormente en (a).

Clorhidrato de 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-8-(2-hidroxietil)-7-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (30).- 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxietil)-7-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (0,74 g, 0,0033 moles) se disolvió en ácido clorhídrico 5N (25 ml) y se hidrogenó sobre óxido de platino (80 mg). Fueron absorbidos los 2 equivalentes teóricos de hidrógeno, y la disolución se filtró y se concentró en vacío hasta que tuvo lugar la cristalización. La recristalización en etanol-acetona dió el clorhidrato de octahidropiridopi-

rimidina (0,505 g, 58 %) en forma de un polvo blanco, P.F. 204-206° C (Hallado: C, 46,01 %; H, 5,66 %; N, 15,29 %; Cl, 13,65 %. Calculado para $C_{10}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 45,90 %; H, 6,12 %; N, 16,09 %; Cl, 13,57 %).

5 Se obtuvo el mismo material por hidrogenación de la piridopirimidina (9) intermedia (absorción de 1 mol de hidrógeno).

10 Reacción entre metacroleína y 4-(2-hidroxi-etil-amino)-uracilo.- Se repitió el procedimiento como anteriormente reemplazando la metil-vinil-cetona por metacroleína. Esto dió, después de la recristalización en agua, la piridopirimidina (10) (35 %) en forma de cristales incoloros, P.F. 250-252° C. (Hallado: C, 53,62 %; H, 6,35 %; N, 18,54 %. Calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_3$: C, 53,81 %; H, 5,83 %; N, 18,83 %).

15 El tratamiento en éter difenílico y la elaboración como anteriormente dieron la 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxi-etil)-6-metil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (15), (60 %), en forma de agujas de color amarillento pálido, P.F. 311-314° C (descomp.) (Hallado: C, 54,29 %; H, 5,47 %; N, 18,95 %. Calculado para $C_{10}H_{11}N_3O_3$: C, 54,30 %; H, 4,98 %; N, 19,00 %).

20 Reacción de aldehído tíglico con 4-(2-hidroxi-etilamino)-uracilo.- La reacción se llevó a cabo de la manera usual, pero fué difícil de controlar. Después de

24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción contenía una cantidad considerable de material fluorescente, así como tres productos que absorbían ultravioleta. La adición cuidadosa de disolución concentrada de hidróxido amónico dió un precipitado blanco que contenía un producto (11) (21 %) que absorbía U.V. La recristalización en agua dió una recuperación pobre de este producto, que se había convertido en un producto de fluorescencia azul, con un rendimiento de 80 % aproximadamente. El producto intermedio (11) fué obtenido eventualmente en forma de cristales incoloros, P.F. 246-248° C. (Hallado: C, 55,2 %; H, 6,43 %; N, 17,64 %. Calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_3$: C, 55,71 % ; H, 6,35 %; N, 17,72 %).

El producto intermedio (11) fué convertido en 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxiethylamino)-5,6-dimetil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (16), (78 %), de la manera usual. La recristalización en etanol dió agujas incoloras, P.F. 317-319 ° C (descomp.). (Hallado: C, 56,09 %; H, 5,51 %; N, 17,64 %. Calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_3$: C, 56,16 %; H, 5,53 %; N, 17,86 %). Este producto era idéntico en todos los aspectos al obtenido durante la recristalización intentada del producto intermedio (11) en agua.

Las aguas madres de la mezcla de reacción inicial se concentraron en vacío hasta que tuvo lugar la cristalización, dando un producto (5 %), cuya recrista-

lización en agua dió agujas incoloras, P.F. 243-245° C (descomp.). (Hallado: C, 53,64 %; H, 5,89 %; N, 19,00 %).

5 Las aguas madres se evaporaron luego a sequedad en vacío, y el residuo, por recristalización en etanol acuoso, dió la pirido[2,3-d]pirimidina (16), (27 %).

Las aguas madres de la recristalización produjeron aún otro producto (2 %) en forma de cristales incoloros, P.F. 215-216° C. (Hallado: C, 50,00 %; H, 7,79 %; N, 19,28 %).

10 Los espectros U.V. de los dos productos secundarios eran similares al de la piridopirimidina (11) intermedia, pero no se fué capaz de asignar una estructura a ninguno de estos compuestos.

15 Reacción entre 4-D-ribitilaminouracilo y aldehído tíglico.- Se añadió aldehído tíglico (0,4 ml) a una disolución de 4-D-ribitilaminouracilo (0,4 g, 1,53 milimoles) en ácido clorhídrico al 20 %, y la mezcla se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Las aguas
20 madres se evaporaron a sequedad en vacío para dar una goma. El producto se obtuvo en forma de un sólido amorfo (0,21 g) disolviéndolo en etanol caliente y precipitándolo por adición de éter. El producto se hizo "pegajoso" al dejarse en reposo, y no se pudo cristalizar, aunque se presentaba como homogéneo por cromatografía
25 sobre papel en sistemas A, B y C.

El material bruto se calentó a reflujo en éter difenílico, pero se comprobó que era insoluble y tuvo lugar una extensa carbonización.

5 El calentamiento en 2-etoxietanol sobre baño de vapor durante 2 horas dió como resultado la transformación completa del producto en dos productos con fluorescencia azul y varios productos en vestigios. La formación más rápida de los dos productos con fluorescencia azul se obtuvo manteniendo el producto bruto a su punto de fusión durante un período corto. La masa fundida se trituró en éter y se filtró. Se intentó la purificación por disolución en etanol acuoso y precipitación con éter, y se obtuvo una goma, la cual solidificó lentamente al permanecer en reposo durante varios días,
10 dando 2,3,4,8-tetrahidro-5,6-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido / 2,3-d / pirimidina (17) como un sólido color tostado, P.F. 220-222° 246-247° C (con descomposición). La medida de masa a elevada resolución del ion padre en el espectro de masas dió un valor M 325,12707. Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_6$: M 325,12737.

20 2,3,4,8-Tetrahidro-8-(2-hidroxietyl)-6,7-dimetil-2,4-dioxopirido / 2,3-d / pirimidina (18).- (a) Se disolvió 4-(2-hidroxietyl-amino)-uracilo (8,5 g, 0,05 moles), con calentamiento suave, en ácido fosfórico al 85 %
25 (60 ml).

Se añadió sal sódica de 2-metilbutan-3-on-1-al (85 % de pureza; 6,1 g, 0,05 moles), y se calentó la mezcla durante 3 horas sobre un baño de vapor. La mezcla, de color pardo, se vertió en agua (250 ml) y se dejó durante la noche a 0° C. Se desechó el precipitado, y las aguas madres se ajustaron a pH 5 con disolución concentrada de hidróxido amónico. Por refrigeración se obtuvo un precipitado de color pardo pálido, que se recristalizó en agua (x4) para dar la piridopirimidina (1,2 g, 10,0 %) en forma de agujas incoloras, P.F. 310° C (descomposición lenta). (Hallado: C, 56,14 %; H, 5,83 %; N, 17,88 %. Calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_3$: C, 56,16 %; H, 5,53 %; N, 17,86 %).

(b) 4-(2-hidroxietilamino)-uracilo (3,4 g, 0,02 moles) y la sal sódica de 2-metilbutan-3-on-1-al (85 % de pureza; 2,45 g, 0,02 moles) se calentaron a reflujo en ácido clorhídrico 0,1N (25 ml), ajustándose la mezcla a pH 2 con ácido clorhídrico 1N. Después de 2 horas, se filtró y se enfrió la disolución caliente. La concentración de la disolución en vacío hasta que tuvo lugar la cristalización, seguida de recristalización en etanol acuoso (con carbón vegetal), dió la piridopirimidina (2,2 g, 47 %) en forma de agujas incoloras, P.F. 310-312° C (descomp.).

(c) Se repitió la reacción en ácido clorhídrico 0,1 N,

pero empleando el dimetilacetal del octoaldehído en lugar de la sal sódica. Se necesitó menos disolvente para este método, y se obtuvo un incremento en el rendimiento (58 %).

5 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahidro-8-(2-hidroxi-
-6,7-dimetil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina.- Se preparó una suspensión de 2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxi-
xielil)-6,7-dimetil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (0,235 g, 0,001 moles) en agua (25 ml) y se hidrogenó
10 sobre óxido de platino (100 mg). Después de la absorción teórica de hidrógeno (0,002 moles), se retiró el catalizador y el filtrado se evaporó a sequedad en vacío. La
recristalización en etanol acuoso dió la octahidropiridopirimidina (0,215 g, 90 %) en forma de un polvo blanco,
15 P.F. 244-247° C. (Hallado: C, 54,8 %; H, 7,10 %; N, 17,70 %. Calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_3$: C, 55,24 %; H, 7,11 %; N, 17,98 %).

2,3,4,8-Tetrahidro-8-(2-hidroxielil)-5,7-dime-
til-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidina (19).- Se calentó
20 a reflujo durante 7 días una mezcla de 4-(hidroxielilamino)-uracilo (3,4 g, 0,02 moles) y de acetilacetona (12,0 g, 0,12 moles) en ácido clorhídrico 0,1N (100 ml).
La disolución se concentró en vacío y se refrigeró. El precipitado se filtró y se recristalizó en agua (con
25 carbón vegetal) para dar la piridopirimidina (0,65 g,

14,0 %) en forma de agujas incoloras, P.F. $>360^{\circ}$ C.
(Hallado: C, 56,86 %; H, 5,68 %; N, 17,7 %. Calculado
para $C_{11}H_{13}N_3O_3$: C, 56,16 %; H, 5,53 %; N, 17,86 %).

5 5-Etil-2,3,4,8-tetrahidro-8-(2-hidroxietyl-
-2,4-dioxopirido/2,3-d.7pirimidina (20).- Se calentó a
reflujo durante 4 horas una mezcla de 4-(2-hidroxietyl-
amino)-uracilo (1,7 g, 0,01 moles) y de dimetilacetal
de pentan-3-on-1-al (1,5 g, 0,01 moles) en ácido clorhí-
drico 0,1N, y se enfrió a 0° C durante la noche. Se fil-
10 tró el precipitado, pero contenía muy poca piridopirimi-
dina (el sólido era probablemente 1,3,5-tripropionilben-
ceno). Las aguas madres se concentraron en vacío hasta
que comenzó la precipitación, y luego se enfriaron. El
producto se separó por filtración y se recrystalizó en
15 etanol acuoso para dar la piridopirimidina (0,76 g,
32,5 %) en forma de agujas incoloras, P.F. $249-251^{\circ}$ C
(descomp.). (Hallado: C, 56,06 %; H, 5,75 %; N, 17,85 %.
Calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_3$: C, 56,16 %; H, 5,53 %; N,
17,86 %).

20 Se obtuvo una tanda adicional de producto
(0,39 g, 16 %) concentrando las aguas madres, enfriando
y recrystalizando el precipitado en etanol acuoso.

2,3,4,8-Tetrahidro-8-(2-hidroxietyl)-2,4-dio-
xopirido/2,3-d.7pirimidina (21).- (a) Se calentó duran-
25 te 1 hora una mezcla de tetraetilacetal de malondialde-
hído (4,4 g, 0,02 moles) y de 4-(2-hidroxietyl-amino)-
-uracilo (3,42 g, 0,02 moles) en ácido fosfórico al 85 %

(25 ml). La mezcla se vertió en agua (160 ml) y se elaboró de la manera usual. La recristalización en etanol acuoso (con carbón vegetal) dió la piridopirimidina (0,46 g, 11 %) en forma de agujas de color amarillo pálido, P.F. 280° C (descomp.). (Hallado: C, 51,78 %; H, 4,51 %; N, 20,23 %. Calculado para $C_9H_9N_3O_3$: C, 52,17 %; H, 4,35 %; N, 20,29 %).

(b) Se repitió la reacción calentando a reflujo en ácido clorhídrico 0,1N (25 ml) durante 1 hora. La disolución se concentró en vacío y se enfrió. El producto se recristalizó en etanol acuoso para dar la piridopirimidina (2,73 g, 66 %).

2,3,4,8-Tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido[2,3-d]pirimidina (22). - Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 4-D-ribitilamino-uracilo (2,6 g, 0,01 moles) y de sal sódica de 2-metilbutan-3-on-1-al (85 % de pureza; 1,22 g, 0,01 moles) en ácido clorhídrico 0,5 N (40 ml). La disolución se filtró y se concentró en vacío hasta unos 5 ml. Se añadió etanol hasta que empezó la precipitación, y se refrigeró la mezcla. El producto se recogió y se recristalizó en etanol acuoso para dar la piridopirimidina (0,65 g, 20 %) en forma de agujas incoloras, P.F. 247-249° C (descomp.). (Hallado: C, 51,52 %; H, 6,66 %; N, 11,53 %. Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_6 \cdot CH_3CH_2OH$: C, 51,75 %; H, 6,74 %; N, 11,51 %).

11,32 %).

Las aguas madres de la reacción se concentraron de nuevo en vacío y se trataron con etanol como anteriormente. El precipitado contenía diversas impurezas, y la
5 recristalización en etanol acuoso dió un gel que, al mantenerse en reposo, formó cristales lentamente. La recristalización repetida dió una tanda adicional del producto puro (0,41 g, 12,6 %) en forma de agujas incoloras.

10 2,3,4,8-Tetrahidro-2,4-dioxo-8-D-ribitilpiridopirimidina (23). - Se calentó a reflujo durante 1 hora una mezcla de 4-D-ribitilaminouracilo (2,61 g, 0,01 moles) y de tetraetilacetal de malondialdehído (2,2 g, 0,01 moles) en ácido clorhídrico 0,1 N (10 ml).
15 La disolución roja, se trató con carbón vegetal decolorante, se filtró y se concentró en vacío hasta unos 3 ml. Se añadió etanol para efectuar la precipitación. El precipitado se recristalizó en etanol acuoso (con carbón vegetal) para dar la ribitilpiridopirimidina
20 (1,22 g, 41 %) en forma de cristales de color blancuzco, P.F. 228-230° C (descomp.). (Hallado: C, 48,48 %; H, 5,21 %; N, 14,12 %. Calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_6$: C, 48,49 %; H, 5,05 %; N, 14,14 %).

Ejemplo 2

25

Se preparó una tableta a partir de los siguientes

tes ingredientes:

- | | | |
|------|---|--------|
| (i) | 2,3,4,8-Tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribi-
tilpirido $\left[\begin{array}{c} \text{2,3-d} \\ \text{pirimidina} \end{array} \right]$ | 350 mg |
| (ii) | Almidón B.P. | 75 mg |
| 5 | (iii) Gelatina B.P. | 7 mg |
| | (iv) Estearato de magnesio | 10 mg |

Los componentes (i) e (ii) fueron mezclados entre sí y granulados con una disolución al 10 % del componente (iii) en agua purificada B.P. Luego se secó la mezcla acuosa. El material seco se mezcló con el estearato de magnesio y se comprimió a la forma de una ta bleta.

Ejemplo 3

Se preparó una suspensión a partir de los siguientes ingredientes:

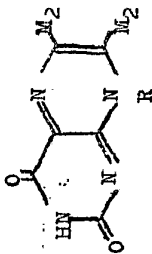
- | | | |
|-------|--|------------|
| (i) | 2,3,4,8-Tetrahidro-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido-
$\left[\begin{array}{c} \text{2,3-d} \\ \text{pirimidina} \end{array} \right]$ | 125 mg |
| (ii) | Polvo de tragacanto compuesto B.P. | 10 mg |
| (iii) | Sacarosa | 2,0 g |
| 20 | (iv) Glicerina | 0,5 g |
| | (v) Aceite de grano de anís | 0,001 ml |
| | (vi) Alcohol B.P. del 95 % | 0,01 ml |
| | (vii) Agua purificada B.P. | hasta 5 ml |

El componente (i) fué dispersado en un gel pre parado a partir de los componentes (ii), (iii), (iv) y

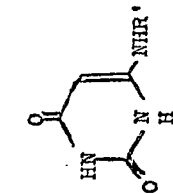
la mitad de (vii). A esta dispersión se añadió el componente (v) en forma de una disolución en el componente (vi). Luego se añadió el resto del componente (vii) para completar la suspensión.

5



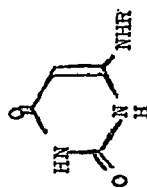


(1) R = D-ribitilo



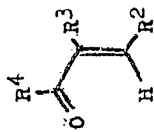
(2) R' = CH₂CH₂OH

(3) R' = D-ribitilo



(2) R' = CH₂CH₂OH

(3) R' = D-ribitilo



Producto



Intermedio

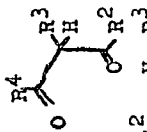
(8) - (12)

(4) R² = Me, R³ = R⁴ = H

(5) R² = R³ = H, R⁴ = Me

(6) R² = R⁴ = H, R³ = Me

(7) R² = R³ = Me, R⁴ = H



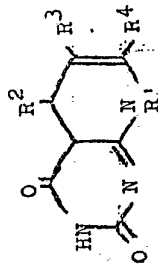
(24) R² = H, R³ = R⁴ = Me

(25) R² = R⁴ = Me, R³ = H

(26) R² = R³ = H, R⁴ = Et (dimetil-acetal)

(27) R² = R³ = H, R⁴ = Me (dimetil-acetal)

(28) R² = R³ = R⁴ = H (tetraetil-acetal)



(13) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = Me, R₃ = H

(14) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = H, R₄ = Me

(15) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = Me, R₄ = H

(16) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = Me, R₄ = Me

(17) R' = D-ribitilo, R₂ = R₃ = Me, R₄ = H

(18) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = Me, R₄ = Me

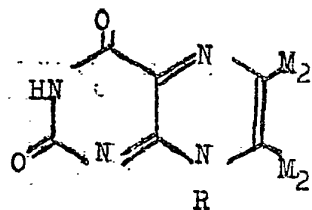
(19) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = Me, R₄ = Me

(20) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = H, R₄ = Me

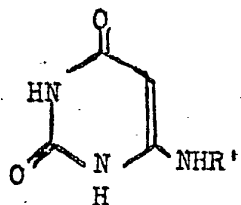
(21) R' = CH₂.CH₂OH, R₂ = R₃ = H, R₄ = Me

(22) R' = D-ribitilo, R₂ = R₃ = R₄ = Me

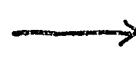
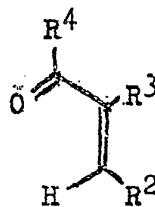
(23) R' = D-ribitilo, R₂ = R₃ = R₄ = H



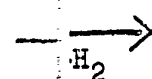
(1) R = D-ribitilo



+



Producto
Intermedio



(8) - (12)

(2) R' = CH₂CH₂OH

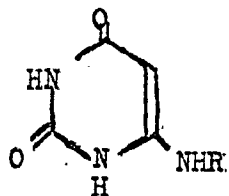
(3) R' = D-ribitilo

(4) R² = Me, R³ = R⁴ = H

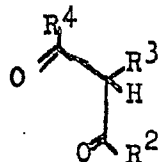
(5) R² = R³ = H, R⁴ = Me

(6) R² = R⁴ = H, R³ = Me

(7) R² = R³ = Me, R⁴ = H



+



(24) R² = H, R³ = R⁴ = Me

(25) R² = R⁴ = Me, R³ = H

(26) R² = R³ = H, R⁴ = Et (dimetil-acetal)

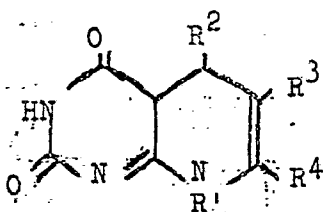
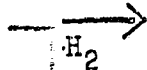
(27) R² = R³ = H, R⁴ = Me (dimetil-acetal)

(28) R² = R³ = R⁴ = H (tetraetil-acetal)

(2) R' = CH₂CH₂OH

(3) R' = D-ribitilo

Producto
Intermedio



(8) - (12)

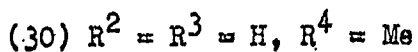
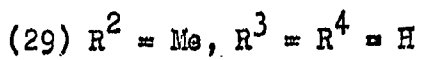
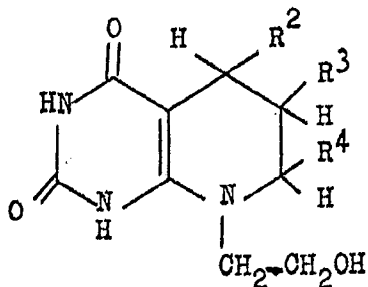
- (13) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = Me$, $R^3 = R^4 = H$
 (14) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Me$
 (15) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Me$
 (16) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$
 (17) $R^1 = \underline{D}$ -ribitilo $R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$
 (18) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = Me$
 (19) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$
 (20) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Et$
 (21) $R^1 = CH_2 \cdot CH_2OH$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$
 (22) $R^1 = \underline{D}$ -ribitilo $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = Me$
 (23) $R^1 = \underline{D}$ -ribitilo $R^2 = R^3 = R^4 = H$

(dimetil-acetal)

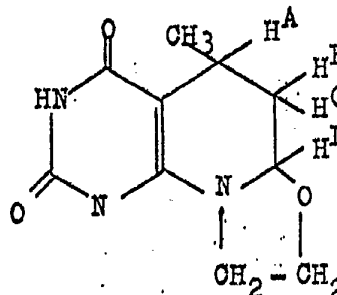
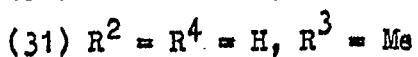
(dimetil-acetal)

raetil-acetal)

5



10



(32)

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 12 de Octubre de 1971, bajo el número 47490/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

25

20.12.72

1

5

- REIVINDICACIONES -

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

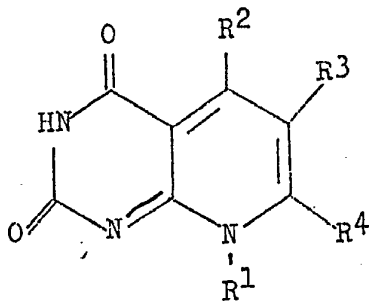
1ª.- Un método para preparar una formulación farmacéutica en tabletas que comprende una pirido [2,3-d] pirimidina de fórmula (B):

20

25

1

5



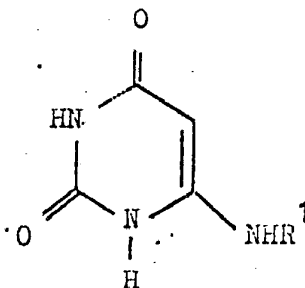
(B)

10 en donde R¹ es un grupo alcoholo o hidroxialcoholo
que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferente-
mente un grupo de fórmula -CH₂ (CHOH)_nH, en donde
n es un número entero de 1 a 4, y en donde R², R³
y R⁴ son idénticos o diferentes, y cada uno puede
representar hidrógeno o un grupo alcoholo que com-
15 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente
un grupo metilo, o una sal de la misma aceptable -
farmacéuticamente, procedimiento que comprende ha-
cer reaccionar, preferentemente en condiciones áci-
das, un aminouracilo sustituido en posición 4 de -
20 fórmula

25

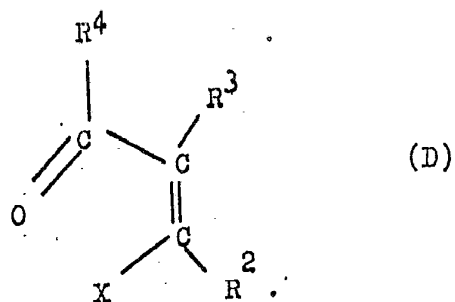
1

5



10 en donde R¹ es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (D) o con un acetal, cetal, o una sal sódica del mismo:

15



20

en donde R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente y en donde X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles del producto intermedio cuando X es un átomo -
25 de hidrógeno en el reactivo; granular el compuesto -

1 de fórmula (B) así obtenido, o una sal del mismo -
aceptable farmacéuticamente, y un agente desintegra-
dor; y comprimir a continuación la mezcla resultante
en forma de tabletas.

5 2ª.- Un método conforme a la reivindicación 1ª,
en donde R¹ en el compuesto de fórmula (B) represen-
ta un grupo D-ribitilo.

3ª.- Un método conforme a la reivindicación 2ª,
en donde el compuesto de fórmula (B) es 2,3,4,8-te-
10 trahidro-5,6-dimetil-2,4-dioxi-8-D-ribitilpirido [2,
3-d] pirimidina o 2,3,4,8-tetrahidro-2,4-dioxi-8-D-
-ribitilpirido [2,3-d] pirimidina.

4ª.- Un método conforme a la reivindicación 3ª,
en donde el compuesto de fórmula (B) es la 2,3,4,8-
15 -tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxi-8-D-ribitilpirido
[2,3-d] pirimidina.

5ª.- Un método para preparar una formulación -
farmacéutica en tabletas que comprende una pirido
[2,3-d] pirimidina.

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

1 Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas
escritas a máquina por una sola cara.

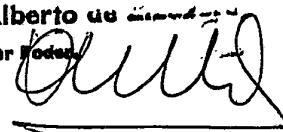
Madrid, 02. AGO. 1976

P. A.

5

Alberto de ~~Alvarez~~

Por todos



10

15

20

25