



10	ES	11	400853	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION 19 de Julio de 1977		

PATENTE DE INVENCION

20 p. 4

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
----	---------------------	----	-------------------------------------	----	-----------------------------------

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-d] PIRI MIDINA-2,4-DIONA"	

71	SOLICITANTE (S)
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Serrano, 150 Madrid-6	

72	INVENTOR (ES)
Dña. María Teresa García López, D. Federico Gómez de las Heras Martín Maestro y D. Manfredo Stud Schlüter	

73	TITULAR (ES)
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS	

74	REPRESENTANTE
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ	

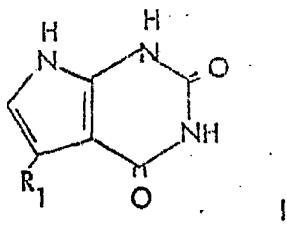
POOR
QUALITY



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de ciertos derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diona, caracterizados por la fórmula general I

5

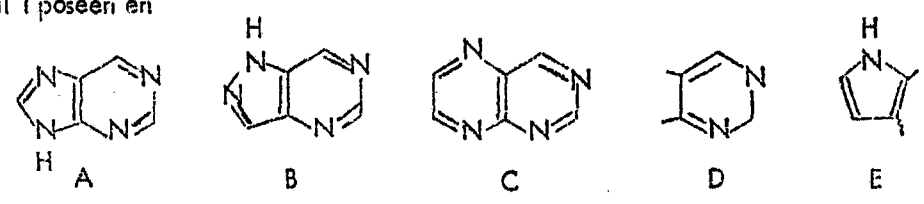


en la que R₁ representa, a lo largo de la presente memoria, un grupo alquilo.

10

Los compuestos de fórmula general I a que se refiere esta invención tienen una notable analogía estructural con compuestos de tanta importancia terapéutica como las purinas A, pirazolopirimidinas B y pteridinas C. Los compuestos de fórmula general I poseen en

15



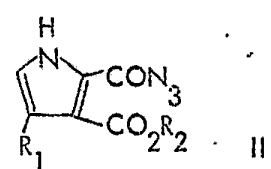
su molécula un fragmento de pirrol E y otro de pirimidina D, heterociclos, ambos, de gran interés terapéutico y biológico.

20

El procedimiento a que se refiere la presente invención se caracteriza por las dos etapas que se indican a continuación:

Etapla Ia. Calentamiento de un derivado del ácido pirrol-2,3-dicarboxílico de fórmula general II siguiente

25



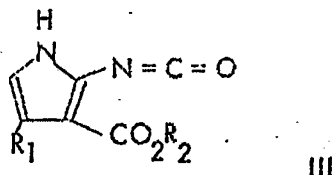
en donde R₁ tiene la significación mencionada y R₂ representa un grupo alquilo inferior, en un disolvente inerte adecuado, hasta la total desaparición del compuesto de fórmula II. Entre los disolventes inertes adecuados se encuentran los hidrocarburos, benceno, tolueno o xileno, y los éteres, tal como el 1,2-dimetoxietano. El calentamiento se ha

30



ce a temperaturas que van desde 70°C hasta la de reflujo de la mezcla, durante 3-8 horas. El producto de esta reacción, conocida como reacción de Curtius, es un compuesto de fórmula general III siguiente

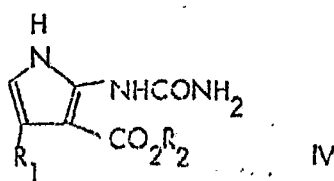
5



10

en donde R_1 y R_2 tienen la significación mencionada. Debido a la presencia del grupo isocianato en la molécula del compuesto de fórmula general III, este compuesto es poco estable, y por ello no se aísla ni identifica, sino que a la disolución resultante de la reacción de Curtius, que contiene al compuesto de fórmula general III, se le añade amoníaco, lo que ocasiona la formación de un compuesto de fórmula general IV siguiente

15



20

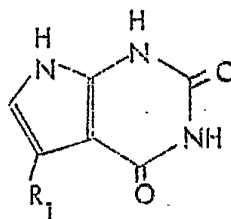
en donde R_1 y R_2 conservan la significación mencionada. El amoníaco puede añadirse mezclado con un disolvente inerte adecuado, p. ej. 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, etc. o bien en forma gaseosa pura, haciendo burbujear una corriente de amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción.

25

Debe entenderse que, aunque se formula como intermedio no aislado un compuesto de fórmula III con un grupo isocianato, el procedimiento a que se refiere esta invención no debe quedar limitada por tal interpretación basada únicamente en la consideración de reacciones afines.

30

Etapa 2a. Tratamiento de la urea sustituida de fórmula general IV con una base en un disolvente inerte, seguido de neutralización de la disolución básica anterior con un ácido, preferentemente ácido acético. Procediendo de este modo, y en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas más adelante, se forma una pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diona de fórmula general I siguiente



5

Por razones de economía, el tratamiento básico anterior se prefiere hacer calentando un compuesto de fórmula general IV con etóxido o metóxido sódico en etanol o metanol, respectivamente, a la temperatura de reflujo.

10

En general, los rendimientos obtenidos en todas las reacciones son buenos, y los productos suficientemente puros.

15

Los derivados del ácido pirrol-2,3-dicarboxílico de fórmula II que se utilizaron como productos de partida, se obtuvieron mediante procedimientos descritos en la bibliografía, y más específicamente en M. Fischer y O. Wiedemann, Z. Physiol Chem. 155, 52 (1926).

Los ejemplos siguientes deben considerarse ilustrativos, pero no limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1

5-metil-pirrol [2,3-d] pirimidina-2,4-diona-(I, R₁ = CH₃)

20

1. 1-(3-etoxicarbonil-4-metilpirrol-2-il) urea (IV, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂CH₃).

25

Una disolución de 1,05 g (0,0047 moles) de 2-azidocarbonil-3-etoxicarbonil-4-metilpirrol (II, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂CH₃), en benceno anhidro, se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo se dejó enfriar la disolución y se pasó a través de ella amoníaco gaseoso, con lo que se formó un precipitado que se separó por filtración. Por cristalización de etanol se obtuvieron 0,75 g de IV (R₁ = CH₃, R₂ = CH₂CH₃), pf=229°C, rendimiento 76%. IR (Nujol) 3350 cm⁻¹ (NH), 1675 y 1640 cm⁻¹ (C=O). RMN (dimetilsulfóxido-d₆) -1,08 (singlete, 1, NH pirrol), 0,80 (singlete, 1 NH - CO), 3,25 (singlete, 2, NH₂CO), 3,83 (singlete, 1, H-5), 5,75 (cuadruplete, 2, OCH₂CH₃), 7,90 (singlete, 3, CH₃), 8,73 (tripleto, 3, OCH₂CH₃).

30

Análisis

Calculado para C₉H₁₃O₃N₃ : C, 51,17%; H, 6,20%; N, 19,89%

Hallado : C, 51,39%; H, 6,44%; N, 20,09%



2. 5-metil-pirrol [2,3-d] pirimidina-2,4-diona (I, $R_1 = \text{CH}_3$).

A una disolución de 0,353 g (0,00167 moles) de IV ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$) en 25 ml de etanol a reflujo, se le añadió 0,153 g (0,00658 moles) de sodio disueltos en 10 ml de etanol, observándose a los pocos minutos la formación de un precipitado que se filtró y lavó con etanol. El sólido así obtenido, se disolvió en 10 ml de agua y se mantuvo 1 hora a ebullición. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido acético. De esta manera precipitó 0,138 g de un compuesto muy insoluble, que se lavó repetidamente con etanol y caracterizó como I ($R_1 = \text{CH}_3$), $\text{pf} > 310^\circ\text{C}$; IR(Nujol) 1720, 1670 cm^{-1} (C=O); RMN (dimetilsulfóxido- d_6) -1,50, -0,95, -0,50 (singletes anchos, 3, NH), 3,62 (singlete, 1, H-6), 7,82 (singlete, 3, CH_3)

Análisis

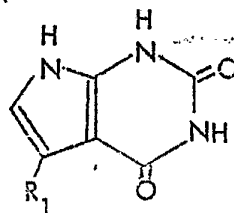
Calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$: C, 50,70%; H, 4,27%; N, 25,44%

Hollado : C, 50,67%; H, 4,54%; N, 25,52%

REIVINDICACIONES

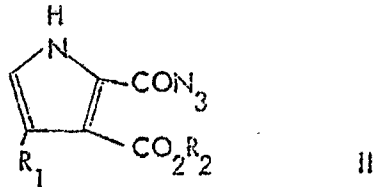
Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-d] PIRIMIDINA-2,4-DIONA", que responden a la fórmula general I siguiente



en la que R_1 representa un grupo alquilo, caracterizado porque supone la realización de las etapas de reacción pertinentes que se indican seguidamente:

Etapla Ia. Calentamiento de un derivado del ácido pirrol-2,3-dicarboxílico de fórmula general II siguiente



en donde R_1 representa un grupo alquilo y R_2 es un grupo alquilo inferior, en un disolvente inerte adecuado. A continuación la mezcla resultante del calentamiento anterior reacciona con amoniaco para dar lugar a un compuesto de fórmula general IV siguiente



en donde R_1 y R_2 conservan la significación antes mencionada.

15 Etapa 2a. Tratamiento del compuesto de fórmula general IV obtenido en la etapa anterior, con una base, en un disolvente inerte, seguido de neutralización de la disolución básica resultante con un ácido. Procediendo de este modo, se obtiene un compuesto de fórmula general I siguiente



en la que R_1 tiene la significación ya mencionada.

25 2) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque el calentamiento correspondiente a la etapa 1a. se realiza en benceno, tolueno, xileno, dimetoxietano o mezclas de ellos a temperaturas de 70°C hasta la de reflujo durante 3-8 horas.

30 3) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque en la etapa 2a. se utilizan para el tratamiento básico metóxido o etóxido sódico en metanol o etanol, respectivamente, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo.

4) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque la



neutralización de la etapa 2a. se realiza con ácido acético.

5) Un procedimiento, según reivindicaciones 1, 2, 3, y 4, y caracterizado porque el material de partida es 2-azidocarbonil-3-etoxicarbonil-4-metilpirrol (II, $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH_3$).

5

6) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-d] PIRIMIDINA-2,4-DIONA", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 7 páginas escritas por una sola cara.

Juan Luis

20