

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	485578	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	29 DIC. 1977	

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 00 073.3	3-1-1977	ALEMANIA.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos diuréticos, antihipertensivos y cardiales.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
ROHM PHARMA G.m.b.H. (sociedad alemana).		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6100 DARMSTADT (ALEMANIA FEDERAL) Julius-Reiber-Strasse 17.		
(72) INVENTOR (ES)		
1) Heinrich KNAUF. 2) Ernst MUTSCHLER. 3) Karl-Dieter VOLGER. (los tres de nacionalidad alemana).		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. CARLOS ROEB UNGENEUER.		

1 El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos con acción diurética y antihipertónica, que también son adecuados para la terapia del corazón y de la coronaria.

5 El campo clásico de indicación de las sustancias diuréticamente activas es el tratamiento de los edemas. Se consiguieron éxitos terapéuticos relativamente buenos, por ejemplo, con sal urética (en el sentido más estrecho; materias que desarrollan la acción expulsora de sal directamente por obstrucción de la resorción de retroceso del sodio en los túbulos renales y expelen como anión predominantemente cloridión).

10 Con el descubrimiento de las propiedades, que hacen descender la presión sanguínea de las sales uréticas se amplió considerablemente el alcance de indicación. Especialmente en el tratamiento de la hipertonia esencial, que no es accesible a ningún tratamiento causal y que constituye aproximadamente el 80% de todas las hipertonias, las sales uréticas tienen un lugar fijo. Son representantes importantes de este grupo los derivados de benzotiadina como clorotiacida y como hidroc lorotiacida. A causa de la influencia sobre el metabolismo de electrolito del paciente, la aplicación de los derivados de benzotiadina está sujeta a limitaciones gravosas. Existiendo enfermedades presentes del hígado, respectivamente de los riñones significa una terapia con este grupo de materias activas un riesgo, que debe tomarse en serio. Además, en el caso de apli

1 cación prolongada, pueden formarse peligrosos trastornos de  
la economía del electrolito y de los líquidos (hipocloremia,  
hipocalcemia, hipocalemia y alcalosis). Es especialmente in-  
deseada la pérdida de iones de potasio en la utilización mo-  
5 noterapéutica de sal urética.

Por lo tanto, se ha emprendido la tarea de desarrollar diuréticos "economizadores de potasio". Una dirección del objetivo consistió en la evitación competitiva de la hormona de la corteza renal lateral, aldosterona que (en el metabolismo -  
10 normal tiene sentido fisiológico) fomenta la resorción de retroceso de sodio y la secreción de potasio en los túbulos renales. Este objetivo se alcanzó aproximadamente con el derivado de esteroide, espirolactona, pero la terapia exige elevadas dosificaciones (0,2 1 gramo por día). Se hallaron como  
15 otros diuréticos "economizadores de potasio" que, sin embargo, no actúan más allá de una obstaculización competitiva de aldosterona, se encontraron el amilorid (N-amidino-3,5-diamino-6-cloropiracin-caroxámid) y el triamteren (2,4,7-triamino-6-fenilpteridina). El triamteren ha demostrado ser una ma-  
20 teria activa extremadamente valiosa, tanto monoterapéuticamente, como también en combinación, por ejemplo, con saluréticos en la terapia de los edemas y de la hipertensión sanguínea.  
25 En la sucesión se dedicaron al mecanismo de la actividad y al metabolismo del triamteren detenidas investigaciones. Ensayos de modelo en la salida principal de exportación de la -  
30

1 glandula salival de ratas (cuyo epitelio se asemeja funcional  
mente al túbulo renal distal) dieron por resultado que el -  
triamteren bloquea totalmente la retroresorción de iones de -  
sodio y disminuye a la mitad la secreción de los iones de po-  
5 tasio. El ensayo de modelo en la salida de exportación de la -  
glándula salival transcurre en total coincidencia con los ha-  
llazgos en el riñon y puede considerarse como indicador segu-  
ro para la acción diurética "economizadora de potasio" del ti-  
po de la acción del triamteren (compárese H.Knauf y otros, -  
10 Europ. J. Clin. Invest. 6, 43 (1976)). Además de ello el triam-  
teren presenta un efecto cardioprotectivo. Un efecto antiarrit-  
mico para el triamteren puede comprobarse por mediciones elec-  
trofisiológicas en la fibra individual miocárdial de músculos  
15 papilares aislado de cobayas (B. Lüderitz y otros. Verh. -  
Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 41, 305 (1975)).  
Aunque el triamteren cumple la s exigencias terapéuticas im-  
puestas al diurético también respecto a acciones secundarias  
20 muy bien, prosiguió la búsqueda de materias activas mejores.  
Un inconveniente no despreciable del triamteren es, por ejem-  
plo, su reducida solubilidad en agua, que hace imposible efec-  
tivamente una aplicación parenteral. Así, partiendo de la es-  
25 tructura de la pteridina, en variación sistemática de los sus-  
tituyentes, se realizaron investigaciones para comprobar la -  
relación entre la estructura y la acción (diurética) (J. Weins-  
tock y otros J. Med. Chem. 11, 573-579 (1968)).  
30 Se incluyó en estas investigaciones también la 2,4,7-triamino

1 6-(p-hidroxifenil)-pteridina, uno de los metabólitos conoci--  
dos de triamteren. Los hallazgos hicieron que se echara de me  
nos allí toda acción diurética (Weinstock y otros, según lo -  
arriba citado, páginas 578 y siguientes).

5 En tanto que los derivados investigados del triamteren mostra  
ron acción diurética notable, se trataba de sustituyentes no  
polares, como por ejemplo, homólogos de p-toluido del triamte  
ren. Derivados con grupos polares, por ejemplo, con un grupo -  
10 amino o un grupo nitro, por el contrario, son diuréticamente  
ineficaces según lo determinado por Weinstock (véase las ci--  
tas arriba indicadas, (Tabla VIII).

15 Se encontró que sorprendentemente la 2,4,7-triamino-6-(p-hidro  
xifenil)-pteridina (compuesto de la fórmula general IA) ya en  
pequeñas concentraciones presenta un expreso efecto diurético  
y de retención de potasio. La acción economizadora de potasio  
es en ello más expresa en ensayo cuantitativo que aquella del  
triamteren. El compuesto 2,4,7-triamino-6-(p-hidroxifenil)- -  
20 pteridina muestra también, en comparación con el cuerpo no hi  
drilizado (triamteren) una solubilidad en agua mejorada, es  
pecialmente en forma de sus sales fisiológicamente aceptables.  
Ademas, los compuestos de la fórmula general I de la reivindi  
25 cación 1, en que R representa un grupo predominantemente hi--  
drófilo -exceptuando de ello: el resto-SO<sub>3</sub>H y las sales deri  
vadas de ello- (compuestos de la fórmula general I B), presen  
tan propiedades farmacéuticamente valiosas, que están situa--

1

das en la dirección activa general del compuesto I A. Se pre-  
fieren especialmente los compuestos de la fórmula general I  
B que, tanto frente al compuesto triamteren, como también --  
frente a los compuestos de la fórmula general I A traen con-  
sigo solubilidad en agua mejorada.

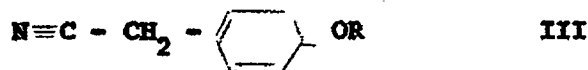
5

La preparación del compuesto de la fórmula general I A es co-  
nocida o puede efectuarse según procedimientos conocidos. La  
preparación de los compuestos de la fórmula general I B, pue-  
de efectuarse de manera conocida en si, por ejemplo:

10

a) Por reacción del compuesto 2,4,6-triamino-5-nitroso. pi-  
rimidina (compuesto de la fórmula II) con un compuesto susti-  
tuido de fenilacetónitrilo de la fórmula general III

15



en que R posee el significado indicado en la reivindicación  
1, o como un procedimiento menos generalmente aplicable

20

b) Por reacción del compuesto de la fórmula general IV



en que R posee el significado indicado en la reivindicación  
1, y en que X significa un resto actuante como grupo de sali-  
da en la acilación/alquilización, preferentemente cloro, bro-  
mo, o, en tanto que R representa un resto

25



también representa un resto  $-\text{O}-\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CR}_7 \end{array}$

30

1 en que R<sub>7</sub> posee la misma significación en general idéntica -  
que el resto R<sub>4</sub>.

5 con el compuesto de la fórmula general I A, en que R repre--  
senta un catión de álcali como sodio o potasio (compuestos -  
de la fórmula general I A') o en que R representa hidrógeno,  
en presencia de un aceptor de ácido.

10 La elección del procedimiento a utilizar para la obtención -  
de los compuestos de la fórmula general I B y de las condi--  
ciones de reacción dependerá, entre otras cosas, de conside--  
raciones relativas a la accesibilidad relativa de los produc--  
tos de partida respectivos de las formulas I A, II, III y IV,  
así como la probabilidad de la formación de productos secun--  
15 darios (por ejemplo, por reacción de las amino-funciones), -  
la facilidad de poder efectuarse la separación y la purifica--  
ción. Por ejemplo, deberá cuidarse que, bajo las condiciones  
de la síntesis según la variante de procedimiento a) sean su--  
ficientemente estables los sustituyentes R.

20 La preparación de los compuestos de la fórmula general I B -  
según el procedimiento a) puede realizarse como sigue:

25 El compuesto de la fórmula II se hace reaccionar en un adecua--  
do medio de reacción, inerte bajo las condiciones de la reac--  
ción, por ejemplo, dimetilformamida o N,N-dimetil-acetamida,  
preferentemente en presencia de un hidróxido de metal de álca--  
30 li o de una amida de metal de álcali o de un alcoholato de -  
álcali de un alcohol inferior, por ejemplo, en un alcoxi al-

1 canol como 2-epoxi-etanol, o en metanol y a temperatura elevada, eventualmente en suspensión con el compuesto de la fórmula general III.

5 El tiempo de reacción en general se dimensionará lo más breve posible, por ejemplo, cuando se trabaja a temperatura de reflujo. La preparación puede efectuarse de la manera usual. Puede evitarse una descomposición del educto y/o del producto final, por ejemplo, trabajando en el límite inferior de la posible temperatura de reacción por empleo de alcoholatos de metal de álcali con reducida nucleofilia como por ejemplo del butóxido terciario de potasio.

10 La preparación de los compuestos de la fórmula general I B según el procedimiento b) puede efectuarse en ello como sigue: al compuesto de la fórmula general I A' en un disolvente inerte adecuado, como por ejemplo un nitrilo, como acetnitrilo, una amida, como por ejemplo N,N-dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, un alcohol, como butanol terciario, una amina, como piridina, N,N-dimetilanilina, eventualmente en una mezcla de disolventes, respectivamente también en suspensión se añade preferentemente bajo agitación entre temperatura ambiente y 120°C respectivamente el punto de ebullición de disolvente, el compuesto de la fórmula general IV, eventualmente en un disolvente adecuado, como uno de los mencionados, eventualmente con un adición de aceptor de ácido como por ejemplo de una amina terciaria, como trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina.

15  
20  
25  
30

1 Para completar la reacción se agita todavía durante un cierto  
plazo de tiempo, por ejemplo 2-24 horas después de lo  
cual puede elaborarse de la manera usual el producto previo.  
Los compuestos de partida de las fórmulas generales I A',  
5 II, III y IV, son conocidos, respectivamente pueden prepararse  
según procedimientos conocidos o en analogía a procedimientos  
conocidos en sí.

10 Los compuestos de la fórmula general I son en general com-  
puestos cristalinos (con puntos de fusión relativamente al-  
tos, parcialmente con descomposición). Pueden recristalizarse,  
por ejemplo, a partir de solución acuosa, dado el caso,  
con adición de formamida, acetonitrilo eventualmente de ácido,  
15 como ácido fórmico, acético o fosfórico.

20 El compuesto de la fórmula I A (2,4,7-triamino-6-(p-hidroxifenil)-  
pteridina = "p-hidroxi-triamterén") y sus sales fisiológicamente  
aceptables, especialmente la sal de sodio, potasio, litio, así como  
las sales de igual sentido farmacológico, fisiológicamente tolerables  
y las aminos y guanidinas no activas contra-indicadamente, por  
ejemplo, etanolaminas N-alquil-sustituidas y derivados (básicos),  
25 así como las propa-  
nol-2-aminas y derivados (básicos y los compuestos de la fórmula  
general I B según la reivindicación 4, son productos farmacéuticos  
valiosos. Los mismos poseen una excelente acción diurética con  
simultánea retención de potasio, así como una acción extra-renal  
especialmente cardioprotectiva. Debe

1 hacerme resaltar el p-hidroxi-triamteren, así como el metiléter (compuestos de la fórmula general I A de la reivindicación 1, en que R representa metilo).

5 Los compuestos son superiores al estado de la técnica, por ejemplo, al triamteren y representan, por lo tanto, un auténtico enriquecimiento de la técnica. Para una comparación directa de la acción diurética y de la acción de retención de potasio, pueden servir, por ejemplo, las investigaciones en el epitelio del paso de exportación principal de la glándula submaxilar de ratas según Knauf (véase la cita anterior). Como indicador para el efecto cardio-protectivo, puede consignarse, por ejemplo, la investigación electrofisiológica en estructuras aisladas de corazón de cobayas y perros según 10 Lüderritz (véase la cita anterior).

15 Existe supremacía frente al triamteren además por razón de la mejor solubilidad en agua de los compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1. Puede contarse con solubilidad en agua fuertemente mejorada regularmente en los 20 compuestos de la fórmula general I, que presentan grupos con propiedades expresamente formadoras de sal (fuertemente básicas o ácidas).

25 A este respecto deben mencionarse especialmente aquellos compuestos de la fórmula general I B según la reivindicación 5, en que en la posición  $\beta$  se encuentra respecto al oxígeno fenólico una amina, respectivamente un grupo de amonio. Deben 30 mencionarse especialmente los compuestos de la fórmula gene-

1 ral I B, en que g está dimensionada de tal modo que se encuen-  
tre en la posición B, respecto al oxígeno fenólico, un átomo  
de nitrógeno.

5 Los compuestos de la fórmula general I del presente invento -  
en las composiciones terapéuticas adecuadas, por lo tanto, son  
adecuadas al lado de la administración oral, también para la  
administración perenteral, en especial cuando estén presentes  
en forma de sal.

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden dosificarse en  
dependencia del tipo de la indicación y de las necesidades in  
dividuales del paciente.

15 A consecuencia de la acción diurética mejorada frente al triam-  
teren, la dosificación empleada en la práctica regularmente -  
estará por debajo de aquella del triamteren; las dosificacio-  
nes normales del triamteren pueden considerarse, por lo tanto,  
como límite superior del alcance de dosificación de las mate-  
rias activas de la fórmula general I.

20 Los nuevos preparados farmacéuticos pueden prepararse de la ma  
nera usual y pueden contener los usuales materiales portado-  
res y auxiliares. Una forma de ejecución del invento está re-  
presentada por preparados sólidos, adecuados para la adminis-  
25 tración oral, como por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, -  
etc. Para la aplicación oral pueden utilizarse las mismas co-  
mo materias sólidas farmacéuticamente indiferentes como mate-  
riales de soporte, como por ejemplo, manita, azúcar de lacto-  
30

1 sa, sales orgánicas o inorgánicas de calcio, etc. Son adecua  
dos como aglutinantes entre otros, polivinil pirrolidona, ge  
5 latinas o derivados de celulosa. Pueden emplearse como otros  
aditivos, medios extensores de tabletas, como por ejemplo al  
midón o ácido algínico., medios lubricantes como por ejem-  
plo ácido esteárico o sus sales y medios inorgánicos de flu-  
jo como por ejemplo talco o ácido silicio coloidal, así como  
correctores de sabor, etc.

10 Las materias activas pueden mezclarse de manera usual con -  
las materias auxiliares y pueden granularse en húmedo o seco.  
Según el tipo de las materias aditivas utilizadas eventual--  
mente también por simple mezclado puede obtenerse un polvo -  
15 directamente tableteable. El granulado o polvo puede llenar-  
se directamente en cápsulas o puede comprimirse de manera -  
usual para obtener núcleos de tabletas.

20 En la administración parenteral los medios terapéuticos tam-  
bién pueden prepararse de la manera usual administrándose de  
la manera convencional. El siguiente ejemplo debe servir pa-  
ra explicar la preparación de los compuestos de la fórmula -  
general I B pero no deben limitar de ninguna manera el inven-  
to.

25 EJEMPLOS

1.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-(p-acetoxi-fenil)-te-  
ridina.

410 mg. de sodio metálico se disolvieron con agitación en -  
30

1 100 ml. de 2-epoxietanol. Sucesivamente se añadió con agita-  
ción 1.100 mg. de 2,4,6-triaminonitrosopiridinina y 1140 mg.  
de cianuro de p-acetoxibencilo y se calentó con agitación -  
5 hasta ebullición. El color de la mezcla varió desde violeta  
hasta castaño. Después de hervir durante 2 horas a reflujo -  
se desconectó la calefacción y se dejó enfriar la mezcla de  
reacción. Seguidamente se separaron desde 70 hasta 80% del -  
2-epoxietanol al vacío de chorro de agua, el resto se recibió  
10 con 500 ml. de agua. Después de extraer con éter cuatro ve-  
ces se ajustó con ácido nítrico 2 N al pH 5. El precipitado  
depositado se aspiró, se lavó con acetona glacial en poco -  
cantidad y se recristalizó desde ácido acético al 10%. Puede  
15 efectuarse ulterior purificación a través de una columna de  
gel de sílice. Se obtuvo el compuesto del título que se des-  
compuso a 319-321°C (carbonización).

La reacción puede efectuarse ventajosamente también utilizan-  
do alcoholato de álcali en metano.

20 2.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-p-metoxifenilpteridina

En un frasco de 1 litro con tres bocas, se disolvió con agi-  
tación 1,85 gr. de sodio (0,08 mol) en 480 ml. de etilengli-  
col monoetiléter (Baker, reactivo analizado empleándose sin  
25 desecación) disolviéndose con agitación. La solución fue ca-  
lentada y en ello se mezcló sucesivamente con agitación con -  
12 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopiridinina (0,078 mol) y -  
11,85 ml. (12,8 gr.) de p-metoxibencilcianuro (0,087 mol). -

1 Después de aproximadamente 15 minutos la mezcla de reacción  
 inicialmente de color rojo violeta se hizo de color castaño;  
 después de aproximadamente 25 minutos se produjo reflujo y -  
 se precipitó un precipitado de color castaño cristalino. El  
 5 producto previo se hirvió todavía durante 2 horas a reflujo -  
 Después de enfriar a la temperatura ambiente el precipitado -  
 se filtro sobre una frita del tipo G 4, se lavó con 220 ml.  
 de agua, 100 ml. de acetona y 100 ml. de éter, se aspiró has  
 10 ta sequedad aguda y al vacío se secó al peso constante por -  
 encima de  $P_4O_{10}$ .

Rendimiento: 18,21 g. (82,4% de la teoría)

DC (butanona-acetona-agua 60:6:10) : uniformemente.

Análisis elemental  $C_{13}H_{13}N_7O$  (MG 283,30).

	C	H	N
Calculado	55,1%	4,6%	34,6%
Hallado	55,3%	5,5%	34,9%

20 3.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-(p-2-hidroxi)epoxifenil pteridina.

460 mg. de sodio metálico se disolvieron mediante agitación  
 en 150 ml. de 2-etoxietanol. Sucesivamente se añadió con agi  
 tación 3,1 gr. (0,02 mol) de triamino-nitrosopirimidina y -  
 25 3,5 gr. (0,02 mol) de p-(2-hidroxi)xi)-fenilcetonitrilo y -  
 se calentó con agitación en baño de agua a 60°C. El color -  
 de la mezcla se modificó desde violeta hasta castaño claro.  
 Después de agitación durante 14 horas había terminado la reac

1 ción. Se dejó enfriar la mezcla. La 2,4,6-triamino-nitrosopi-  
rimidina no reaccionada se aspiró y la solución clara se con-  
densó hasta sequedad. El precipitado se recibió con acetona -  
5 caliente y por mezclado con petroléter se precipitó el produc-  
to crudo. La purificación se efectuó una vez por recristaliza-  
ción de butanol y seguidamente por separación sobre una colum-  
na seca de gel de sílice (gel de sílice 60 de Merck) se obtu-  
vo el compuesto del título como cristales amarillentos-casta-  
ños.

10 Descomposición comenzando a 250°C.

Valor Rf = 0,55 uniformemente en el medio fluyente cloroformo  
metanol (70:30) sobre placas de capa delgada de gel de sílice.

15  $C_{14}H_{15}N_7O_2$  (MG. 313,3).

15 4.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-(p-2,3-dihidroxi-propo-  
xifenil) pteridina).

20 Análogamente al compuesto en el Ejemplo 3 puede prepararse -  
también la 2,4,7-triamino-6-p-2,3-dihidroxi-propoxi-fenil) pte-  
ridina.

Valor Rf = 0,50 uniformemente en el medio fluyente cloroformo/  
metanol (70:30) sobre placas de capa delgada de gel de sílice.

25  $C_{15}H_{17}N_7O_3$  (MG 341,3).

25 5.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-(p-succinoyl)fenil)--  
pteridina.

30 Se añadió a acetona seca, 0,63 gr. (0,0055 mol) de ácido suc-  
cínico, 1,35 gr. (0,005 mol) p-hidroxitriamteren, así como -  
1,12 gr. (0,05 mol) de dicitclohexilcarbodiimida y se calentó

1 durante 14 días con exclusión de agua hasta ebullición. La -  
reacción se interrumpió y se separó el disolvente. El preci-  
pitado obtenido se lavó varias veces con éter. El precipita-  
do restante se recibió en la cantidad menor posible de DMF -  
5 (5-10 ml.) y se diluyó con el cuádruple volumen de acetona.  
Se añadió la solución sobre una columna de Sephadex-LH 20 -  
(producto de la casa Pharmacia (suspendido en acetona. El -  
producto final apareció al eluir después de una fracción pre-  
10 via. Se obtuvo después de condensación de la solución acetó-  
nica.

Valor Rf = 0,30 en el medio fluyente cloroformo-metanol (70:  
30) sobre placa de capa delgada de gel de sílice.

15 6.- Preparación de la 2,4,7-triamino-6-(p-adivinoil-fenil) -  
pteridina.

Análogamente al compuesto del Ejemplo 5 puede obtenerse tam-  
bién la 2,4,7-triamino-6-(p-adipinoilfenil)-pteridina.

20 Valor Rf = 0,31 en el medio fluyente cloroformo/metanol (70:  
30) sobre placa de capa delgada de gel de sílice.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula ge-  
neral III puede efectuarse, por ejemplo, según el siguiente  
ejemplo.

25 Preparación del p-(2-hidroxietoxi)-fenilacetonitrilo.

5 gr. de p-hidroxifenilacetonitrilo se disolvieron en 250 ml.  
de metiletilcetona. Se añadió a ello 7 gr. de 2-brometanol y  
23 gr. de carbonato potásico. La mezcla se calentó durante -  
30 48 horas y reflujo con agitación. Después de terminada la -

1 reacción se separó por filtración, carbonato potásico y bromuro potásico producido. Los precipitados se lavaron posteriormente con acetona y la acetona del lavado se reunió con la mezcla de reacción.

5 La solución clara se condensó hasta aproximadamente 10 - 15 ml. Se recibió con éter y se agitó con 1/100 N de lejía sódica. La fase de éter se secó sobre carbonato sódico y después se separó por destilación el éter. Se obtuvo el compuesto del título como aceite de color amarillento.

10 Valor Rf = 0,70 en el medio fluyente acetona/tetraclorocarbono (1 : 1) sobre placas de capa delgada de gel de sílice.

Preparación del p-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenilacetónitrilo:

15 Análogamente al p-(2-hidroxietoxi)-fenilacetónitrilo, puede prepararse también el p-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenilacetónitrilo en que la sacudida se efectúa con agua en lugar de la lejía sódica. El producto se encontró en la fase acuosa obteniéndose mediante su condensación un precipitado cristalino incoloro.

20 Valor Rf = 0,60 en el medio fluyente acetona/tetraclorocarbono (1 : 1), sobre placas de capa delgada de gel de sílice.

25 Los siguientes ejemplos deben servir para explicar la preparación de los medios terapéuticos según el invento.

a). Preparación de tabletas resistentes al jugo gástrico.

Para la preparación de los núcleos de las tabletas puede utilizarse la siguiente composición.

30 15 mg. de 2,4,7-triamino-6-(p-acetoxifenil)-pteridina como materia activa.

1 10 mg. de estearato de magnesio  
12 mg. de talco  
8 mg. de aerosil  
95 mg. de granulado de lactosa  
5 55 mg. de lactosa finalmente cristalina  
25 mg. de almidon de maiz.  
80 mg. de granulado de celulosa.  
Los componentes se mezclaron en el mezclador intensivo (del  
10 tipo Lödige) y se comprimieron en tabletas de 300 mg. de pa  
so. Se obtuvieron tabletas de un grado de resistencia a la -  
rotura de 6,5--8,5 (determinado en un aparato de ensayo de  
resistencia a la rotura ERWEKA. Descomposición en agua a -  
15 37°C: 2,5 minutos).  
Para la preparación del revestimiento resistente al jugo -  
gástrico sobre los núcleos de las tabletas se aplicó una -  
suspensión de laca.  
Sobre 4 kg. de los núcleos precalentados a 140°C se aplicó  
20 una suspensión de laca conteniendo.  
100 gr. de una dispersión de laca de resina de poliacrilo -  
con 30% de sustancia seca.  
300 gr. de una suspensión de pigmento conteniendo 120 gr. de  
25 materia sólida y  
600 gr. de agua  
La laca de resina poliacrílica contenia un copolímero de -  
etiléster de ácido acrílico y ácido metacrílico (1 : 1).

1 La suspensión de pigmentos tuvo la siguiente composición:

50 gr. de talco

63 gr. de dióxido de titanio

42 gr. de laca de color

5 90 gr. de cera de polietileno 6000 33% en agua.

30 gr. de emulgador (30 gr. de emulgador) Tween 80 -  
33% en agua.

200 gr. de tilosa C 30, 3% en agua.

15 gr. de celulosa, finamente cristalina

10 183 gr. de azúcar de lactosa

1 gr. de emulsión antiespuma

326 gr. de agua.

15 Después de una duración de rociado de alrededor de 40 minutos se obtuvieron tabletas con una resistencia al jugo gástrico de 3 horas.

20 De manera análoga -como se había descrito para 2,4,7-triamino-6-(p-acetoxifenil)pteridina- pueden formularse también - los restantes compuestos de la fórmula general I, por ejemplo

La 2,4,7-triamino-6-(p-hidroxifenil)pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(p-metoxifenil)pteridina,

25 La 2,4,7-triamino-6-(p-2-hidroxietoxifenil)pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(2,3-dihidroxi-propoxi-fenil)pteridina

La 2,4,7-triamino-6-(p-succinonil-fenil)pteridina,

30 La 2,4,7-triamino-6-(p-adipinonil-fenil)pteridina,

1 Preparación de una forma de medicamento adecuada para la ad-  
ministración parenteral.

La preparación de una forma de medicamento adecuada para la  
administración parenteral, especialmente intravenosa, puede  
5 efectuarse como sigue.

A 25 mg. de 2,4,7-triamino-6-(p-hidroxifenil)-pteridina, a -  
temperatura ambiente se añadieron 10 ml. de una solución acu-  
sa al 10% de dimetilaminoetanol. En ello la materia activa -  
10 pasó a solución, respectivamente se disolvió inicialmente. -  
Seguidamente se diluyó con solución fisiológica de sal común  
hasta 100 ml. Se obtuvo una solución clara, coloreada amari-  
llenta de un pH de 10.9.

De manera análoga -como se ha descrito para la 2,4,7-triami-  
15 no-6-(p-hidroxifenil)-pteridina, pueden formularse también -  
los restantes compuestos de la fórmula general I, por ejem-  
plo

20 La 2,4,7-triamino-6-(p-acetoxifenil)-pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(p-metoxifenil)-pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(p-2-hidroxietoxifenil)-pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(p-2,3-dihidroxi-propoxi-fenil) pteri-  
dina

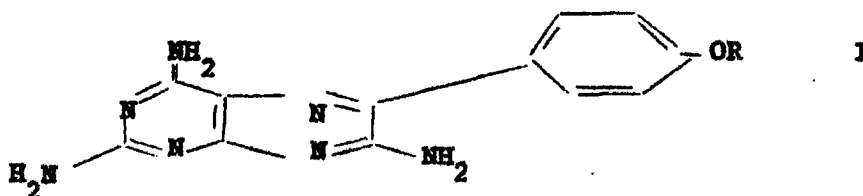
25 La 2,4,7-triamino-6-(p-succinoil-fenil) pteridina,

La 2,4,7-triamino-6-(p-ativinoil-fenil)-pteridina.

La presente patente de invención recaerá sobre las siguien-  
tes reivindicaciones.

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos, diuréticos, antihipertensivos y cardiales, caracterizado porque se combinan compuestos de pteridina de la fórmula general I



en que R significa hidrógeno o una sal farmacológicamente inofensiva o metilo (compuestos de la fórmula general IA) o un grupo hidrófilo como el resto R', significando R' un resto  $-(CH)_{m}-CH_{2}-(Q)_{p}-R_{1}$ , en que  $R_{1}$  significa hidrógeno, un grupo metilo o etilo,  $R_{2}$  un grupo OH, hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Q oxígeno, azufre o un resto  $-NR_{3}$ , en que  $R_{3}$  tiene los mismos significados que  $R_{1}$ , ó Q conjuntamente con el resto  $R_{1}$  forma unión de amonio

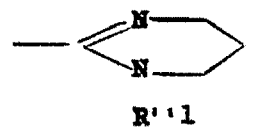
$\left. \begin{matrix} R_3 \\ +N^+ - R_1 \\ R_3 \end{matrix} \right\} Z^{\ominus}$ , representando  $Z^{\ominus}$  un anión farmacológicamente inofensivo y representando m, 0, 1, 2 ó 3, p, 0 ó 1 ó representando un resto  $-(CH_2)_n$   $\overset{O}{\parallel}$  CY, en que n significa 0, 1, 2, 3 ó 4 y representando Y un grupo -OH ó una de sus sales farmacológicamente inofensivas o un grupo  $-NR_4R_5$  en que  $R_4$  y  $R_5$  independientemente representan hidrógeno o un resto alquilo eventualmente ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o repre

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

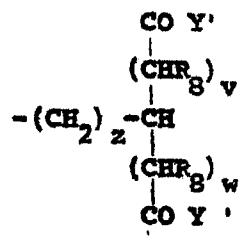
senta un resto  $-(O)_r-R_6$ , significando  $R_6$  un resto del alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o un resto  $-(CH_2)_q-R_7$ , representando  $q$ , 0, 1 ó 2 y  $R_7$  significa un resto de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, que pueden estar enlazados por medio de un átomo de carbono o por medio de un átomo de nitrógeno, en tanto que en el último caso  $q$  no signifique al mismo tiempo 0, y cuya fórmula se obtiene por incorporación de un compuesto  $R'_1Z'$ , en que  $R'_1$  y  $Z'$  tienen los mismos significados que  $R_1$  y  $Z$ , en compuestos de amonio y  $r$  representa 0 ó 1, ó representa un resto



un resto



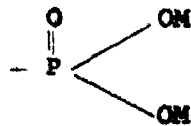
en que  $R''1$  posee los mismos significados que  $R_1$  ó un resto



en que  $Y'$  posee el mismo significado que  $Y$ ,  $R'_8$  representa hidrógeno o un grupo OH,  $v$ ,  $w$  y  $z$  representan 0, 1 ó 2 ó

representan un resto  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CHR}'_8)_s-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-Y''$ , en que  $s$  significa 0, 1, 2 ó 3 y  $R'_8$  y  $Y''$  poseen los mismos significados que  $R_8$  respectivamente  $Y$ , ó un resto

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



en que M significa hidrógeno o un catión fisiológicamente inofensivo, o un grupo R', en que R' significa un resto - -  
-CH<sub>2</sub>-OAr en que Ar significa un resto de fenilo, eventualmente sustituido con cloro ó un resto R<sub>9</sub>, en que R<sub>9</sub> significa un resto de alquilo sustituido con cloro con 1 a 3 átomos de carbono (compuestos de la fórmula general I B) como material activo con materiales de soporte como manita, lactosa, sales potásicas orgánicas o/e inorgánicas y aglutinantes como polivinilpirrolidona, gektina o/y derivados de celulosa y eventualmente excipientes para tabletas como almidón o/y ácido algínico y eventualmente lubricantes como ácido esteárico o/y sus sales y eventualmente fluidizantes inorgánicos como talco o/y ácido silícico coloidal (aerosil), y el combinado obtenido, aplicando presión se lleva a una forma comprimida, como la forma de tabletas, se provee eventualmente de un revestimiento de un material de recubrimiento fisiológicamente inofensivo, como una laca de resina de poliacrilo, que puede producir una liberación retardada o la composición o eventualmente también pequeñas partículas de material activo revestidas se encierran en cápsulas de gelatina o se llenan en preparados de almidón y estos se cierran o se formulan las materias activas en soluciones portadoras, adecuadas para la inyección fisiológicamente tolerables, como bases fisiológi-

1 camente tolerables en solución acuosa, especialmente de alcanolaminas y/o aminas en agua y/o en solución fisiológica de sal común, eventualmente con incorporación de estabilizadores.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materia activa se combinan compuestos de la fórmula general IB.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materia activa se combina 2,4,7-triamino-6-(p-hidroxifenil)-pteridina.

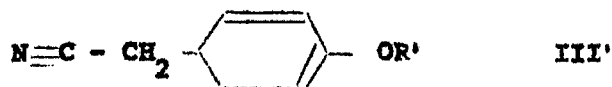
15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materia activa se combina 2,4,7-triamino-6-(p-metoxifenil)-pteridina.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se disuelve, respectivamente se inicia su solución, de un compuesto de pteridina de la fórmula general I en administración parenteral en una solución acuosa de hasta 20%, preferentemente alrededor de 10% de una base fisiológicamente tolerable, indiferente a los tejidos, preferentemente de alcanolaminas y seguidamente se diluye a la concentración deseada con un disolvente fisiológicamente adecuado, predominantemente acuoso, con preferencia solución fisiológica de sal común.

25 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar

30

1 a) 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina (compuesto de la fórmula la II) con un compuesto de la fórmula general III'



10 en que R' posee el significado arriba citado, en relación - aproximadamente estequiométrica, eventualmente con cierto ex- ceso, alrededor del 10% del compuesto de la fórmula general III' y a temperatura elevada, en el alcance de alrededor de 50 a 200°C aproximadamente, eventualmente a reflujo en un - disolvente adecuado, que sea inerte bajo condiciones de reac- ción, adecuadamente en presencia de un hidróxido o de una - amida de metal de álcali o de uno de sus alcoholatos de un - alcohol inferior o eventualmente en suspensión dentro de un - 15 cierto intervalo de tiempo, en caso regular en el plazo de 1 - 16 horas o

20 b) un compuesto de la fórmula general I A, en que R represen- ta un catión de álcali como sodio o potasio (compuestos de - la fórmula general I A') o en que R representa un átomo de - hidrógeno,

25 con un compuesto de la fórmula general IV



30 en que R' posee el significado arriba mencionado y X repre- senta un resto actuante como grupo de salida en la acilación /alquilización, combinándose eventualmente el compuesto de -

1 la fórmula general IV en cierto exceso, en un disolvente inerte  
2 adecuado, como por ejemplo, un nitrilo, como acetonitrilo,  
3 una amida como N,N-dimetilformamida, hexametil triamida de  
4 ácido fosfórico, un alcohol, como butanol terciario, una ami-  
5 na como piridina, N,N-dimetilamilina, eventualmente en una  
6 mezcla de disolventes, respectivamente en suspensión con pre-  
7 ferencia mediante agitación entre temperatura ambiente y 120C  
8 C, respectivamente en el punto de ebullición del disolvente,  
9 con la condición de que, en tanto que R representa hidrógeno,  
10 se efectúa la reacción en presencia de un aceptor de ácido y  
11 cuando R representa hidrógeno y XR' contiene un grupo carbo-  
12 xilo, la reacción tiene lugar en presencia de un medio de  
13 condensación como dicitclohexilcarbodiimida en un adecuado di-  
14 solvente inerte, absoluto, como acetona, piridina, con prefe-  
15 rencia con calentamiento a temperaturas hasta cerca de 120C  
16 preferentemente hasta cerca de 80C a través de un plazo de  
17 tiempo conveniente, por ejemplo, hasta 10 días.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado  
21 porque la reacción se realiza en presencia de un hidróxido  
22 de metal de álcali o de una amida de metal de álcali o de un  
23 alcoholato de álcali de un alcoxialcanol.

25 9.- Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuti-  
26 cos diuréticos, antihipertensivos y cardiales.

Según se describe y reivindica en la adjunta memoria descrip

1 tiva que consta de veintiseis hojas foliadas y escritas a -  
máquina por una sola de sus caras.

MADRID 29 DIC. 1977

5 CARLOS FOEB  
P. P.

Fcc.: Alfonso Sánchez

5

10

15

20

25

30