



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1990/03/28

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1990/09/30

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2001/08/21

(30) Priorité/Priority: 1989/03/30 (89 04.193) FR

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07D 475/02, A61K 31/505,
C07D 239/48

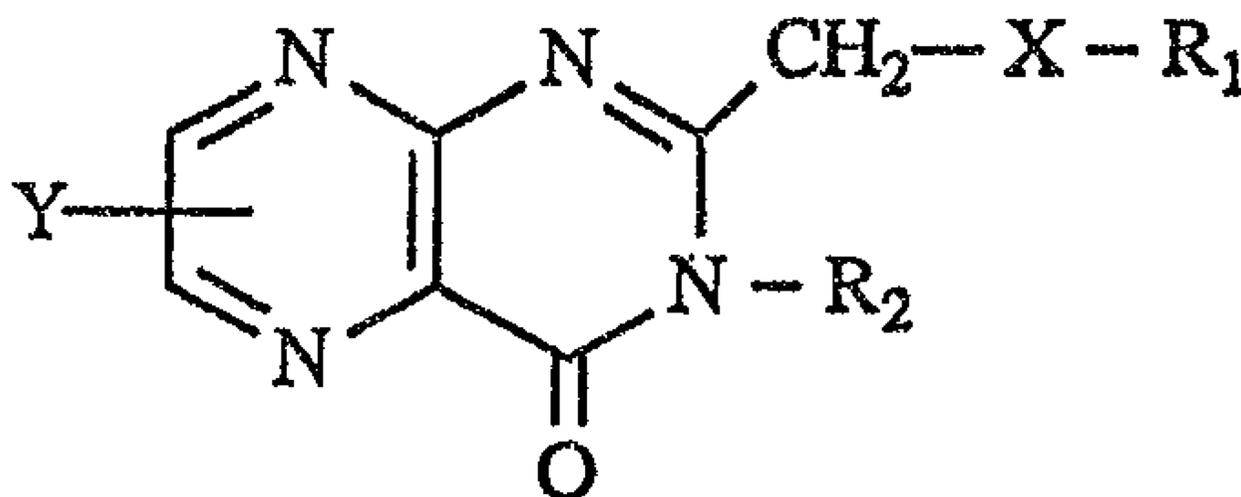
(72) Inventeurs/Inventors:
Quentin, Yvette, FR;
Dépin, Jean-Claude, FR;
Dumas, Hervé, FR;
Ferrand, Gérard, FR

(73) Propriétaire/Owner:
LIPHA, FR

(74) Agent: SWABEY OGILVY RENAULT

(54) Titre : PTERIDIN-4 (3H)-ONES, PROCÉDES DE PRÉPARATION ET MÉDICAMENTS LES CONTENANT

(54) Title: PTERIDIN-4(3H)-ONES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND DRUGS CONTAINING THEM



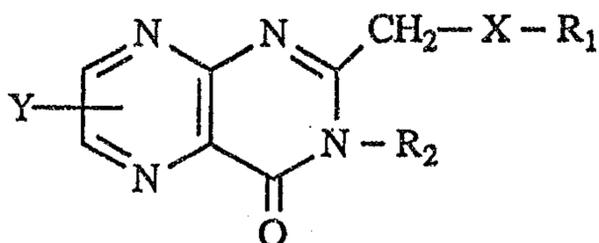
(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne des ptéridin-4(3H)-ones représentées par la formule: (voir formule ci-haut) dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur; en particulier un radical méthyle, en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué ou non, un radical benzyle, le groupe méthoxyméthyle, le groupe acétyle, le groupe 2-acétoxyéthyle ou le groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur en particulier un radical méthyle. La préparation de ces composés, les composés intermédiaires utilisés dans leur préparation, ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant sont aussi décrits. Applications de ces composés comme médicaments anti-allergiques.



ABREGE

La présente invention concerne des ptéridin-4(3H)-ones représentées par la formule:

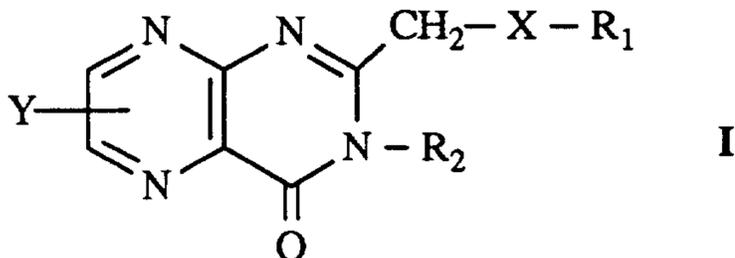


dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, en particulier un radical méthyle, en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué ou non, un radical benzyle, le groupe méthoxyméthyle, le groupe acétyle, le groupe 2-acétoxyéthyle ou le groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur en particulier un radical méthyle. La préparation de ces composés, les composés intermédiaires utilisés dans leur préparation, ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant sont aussi décrits. Applications de ces composés comme médicaments anti-allergiques.

La présente invention concerne des ptéridin-4(3H)-ones, des procédés permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

Le rôle biologique des ptéridin-4(3H)-ones est illustré par les 2-alcoylptéridin-4(3H)-ones décrites par V. Liede et al. dans le brevet allemand 2.232.098 et revendiquées pour leur activité diurétique et sodiurétique.

Les composés objets de l'invention sont représentés par la formule générale I

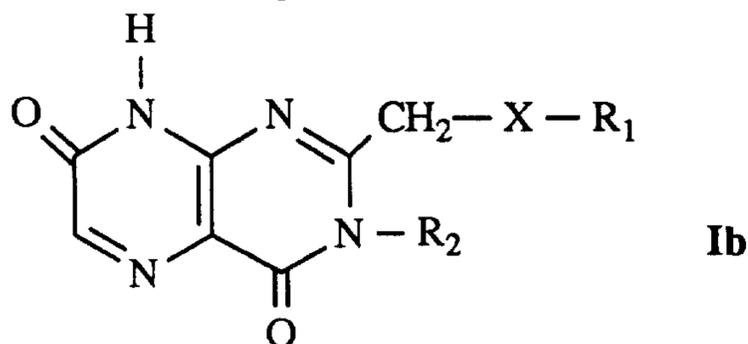
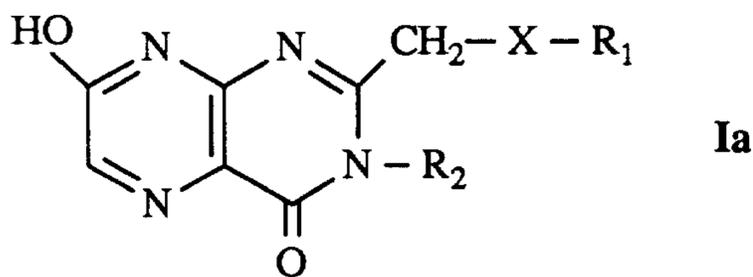


dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, en particulier un radical méthyle, en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué ou non, un radical benzyle, le groupe méthoxyméthyle, le groupe acétyle, le groupe 2-acétoxyéthyle ou le groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur en particulier un radical méthyle.

Le terme inférieur appliqué à un radical alcoyle signifie que le radical peut être linéaire ou ramifié et qu'il peut comprendre de 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme substitué appliqué à un radical phényle signifie que le radical peut être substitué par un à trois groupes choisis parmi alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, halogène, hydroxyle et acétyle.

Les formes tautomères éventuelles des composés de l'invention, font partie intégrante de l'invention. A titre d'exemple, mais non exclusivement, lorsque Y est un groupe hydroxyle en position 7, les composés de l'invention de formule Ia peuvent s'écrire aussi selon la forme tautomère de formule Ib.



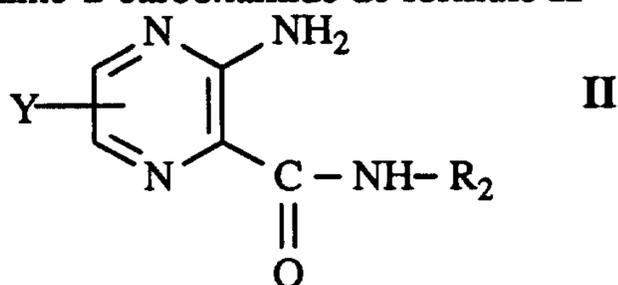
Les composés dans la formule desquels X est un atome d'oxygène, Y est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle en position 7 et R₂ est un atome d'hydrogène constituent une classe particulièrement intéressante.

Les radicaux R₁ préférés sont les radicaux alcoyles inférieurs, le radical phényle ou le radical benzyle.

Les sels pharmaceutiquement acceptables font également partie intégrante de l'invention. Ce peuvent être des sels de métaux alcalins. Ces sels sont obtenus en traitant les composés de l'invention par des hydroxydes ou des carbonates de métaux alcalins. Par métaux alcalins, on entend des métaux comme le sodium ou le potassium.

Les composés de l'invention peuvent se préparer selon l'une au moins des méthodes suivantes :

a) Un 3-aminopyrazine-2-carboxamide de formule II

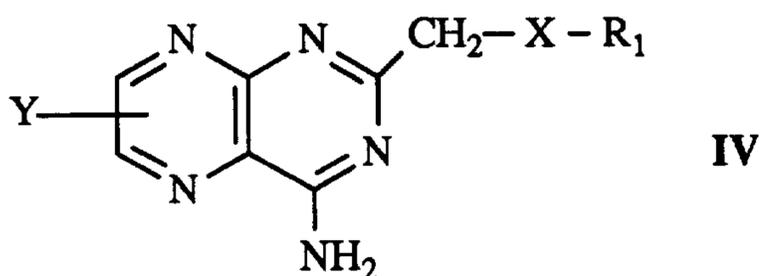


peut être condensé sur un orthoester de formule III



Dans les formules II et III, X, Y, R₁ et R₂ ont les significations données précédemment. Dans la formule III, R₃ est un radical alcoyle inférieur, de préférence le radical éthyle. La réaction s'effectue dans l'anhydride acétique en présence d'un excès d'orthoester de formule III. La température est la température d'ébullition du milieu réactionnel. Le temps de réaction est généralement compris entre 1 et 3 heures.

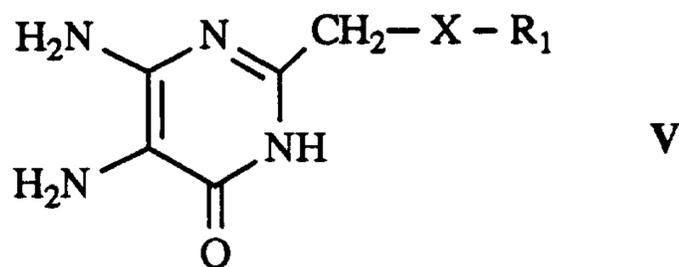
b) Lorsque R₂ est un atome d'hydrogène, une 4-aminoptéridine de formule IV



peut être hydrolysée dans l'eau alcaline. Dans la formule IV, X, Y et R₁ ont les significations données précédemment. La réaction s'effectue dans l'eau en présence d'une base telle que la soude ou la potasse. La température peut varier entre la température ambiante et la température d'ébullition du milieu réactionnel, préférentiellement entre 75°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Le temps de réaction est généralement compris entre 10 minutes et 14 heures.

c) Lorsque Y et R₂ sont des atomes d'hydrogène, une 5,6-diaminopyrimidin-

4(3H)-one de formule V



5

10

est condensée avec le glyoxal. Dans la formule V, X et R₁ ont les significations données précédemment. La réaction s'effectue dans l'eau. La température peut varier entre la température ambiante et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Le temps de réaction est généralement compris entre 1 et 24 heures.

15

d) Dans le cas particulier où X est un atome d'oxygène, Y un atome d'hydrogène, R₁ le groupe 2-acétoxyéthyle et R₂ un atome d'hydrogène, le composé de l'invention I correspondant peut être obtenu par l'hydrolyse suivie de l'acétylation du composé IV pour lequel X est un atome d'oxygène, Y un atome d'hydrogène et R₁ le groupe 2-hydroxyéthyle.

20

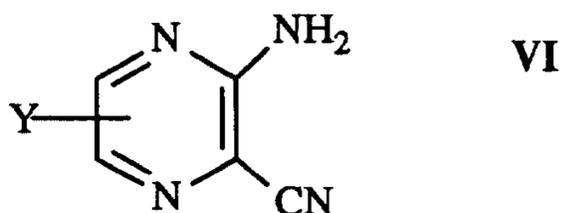
e) Dans le cas particulier où X est un atome d'oxygène, Y un groupe hydroxyle en position 7 et où R₁ et R₂ sont des atomes d'hydrogène, le composé de l'invention I correspondant peut être obtenu par hydrolyse du composé de même formule excepté R₁ qui représente le groupe acétyle.

25

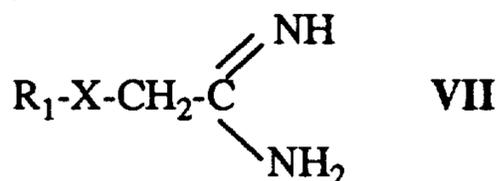
Les 3-aminopyrazine-2-carboxamides intermédiaires de formule II sont des composés connus. Les orthoesters intermédiaires de formule III sont pour la plupart d'entre eux des composés connus. Ceux qui sont nouveaux ont été préparés selon les techniques usuelles décrites notamment par S.M. Mc Elvain et J.W. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 1825.

30

Les 4-aminoptéridines intermédiaires de formule IV sont des composés nouveaux. Elles sont préparées par condensation d'un 3-aminopyrazine-2-carbonitrile de formule VI.



sur une acétamidine de formule VII

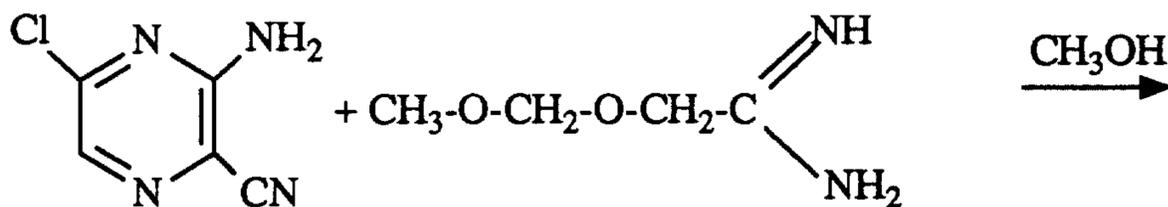


35

Dans les formules VI et VII, X, Y et R₁ ont les significations données précédemment.

Dans le cas particulier où X est un atome d'oxygène, Y un groupe hydroxyle en position 7 et R₁ le groupe méthoxyméthyle, la 4-aminoptéridine correspondante XI est obtenue selon le schéma réactionnel ci-dessous :

5

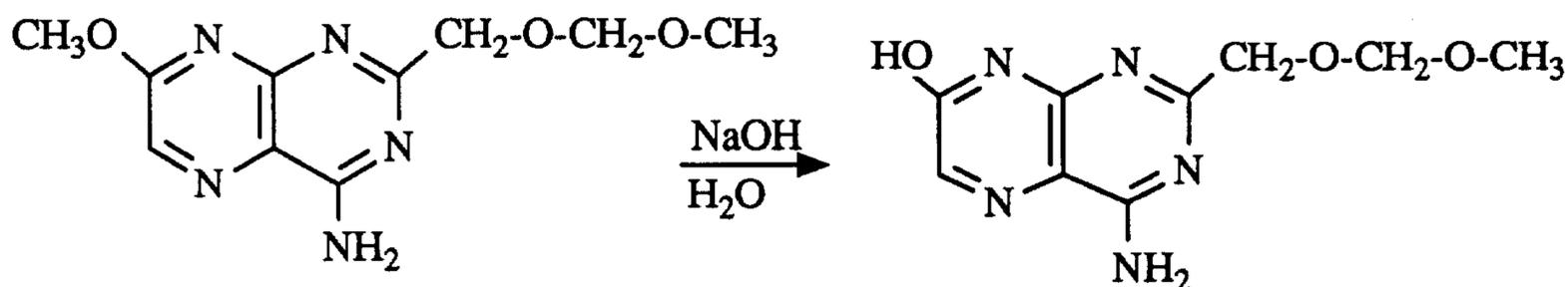


10

VIII

IX

15



X

XI

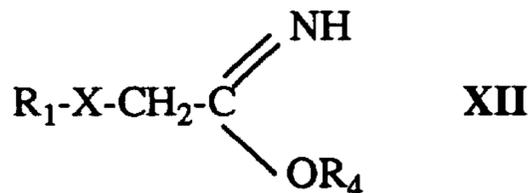
20

Le 3-amino-5-chloropyrazine-2-carbonitrile VIII est condensé sur la 2-(méthoxyméthoxy)acétamidine IX en présence de méthanol pour donner la 4-amino-7-méthoxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine de formule X. Le groupe méthoxy en position 7 du composé X peut être hydrolysé sélectivement en milieu alcalin pour fournir la 4-amino-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridin-7-ol de formule XI.

25

Les 3-aminopyrazine-2-carbonitriles intermédiaires de formule VI sont des composés connus. Les acétamidines intermédiaires de formule VII sont pour certaines d'entre elles des composés connus. Celles qui sont nouvelles ont été préparées selon les techniques usuelles par réaction de l'ammoniac sur les acétimidates d'alcoyle de formule XII

30



XII

35

dans un alcool de bas poids moléculaire anhydre, comme le méthanol ou l'éthanol. Dans la formule XII, X et R₁ ont les significations données précédemment et R₄ est un radical alcoyle, de préférence le radical méthyle ou le radical éthyle.

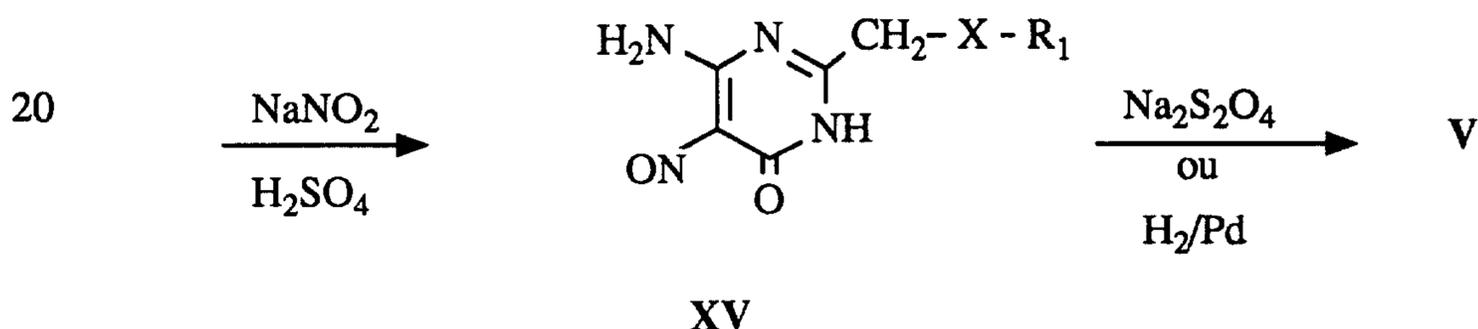
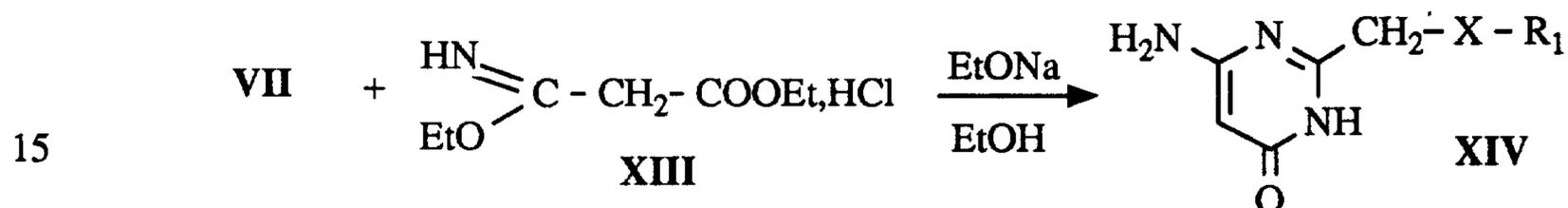
Les acétimidates d'alcoyle intermédiaires de formule XII sont pour certains d'entre eux des composés connus. Ceux qui sont nouveaux ont été préparés selon les

techniques usuelles décrites notamment par C. Djerassi et C.R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1688 et par F.C. Schaefer et G.A. Peters, J. Org. Chem. 1961, 26, 412.

Dans le cas particulier où X est un atome d'oxygène, R₁ le groupe 2-hydroxyéthyle et R₄ le radical éthyle, l'acétimide d'alcyle XII correspondant est obtenu selon une variante de la méthode de F.C. Schaefer et G.A. Peters, à partir du (2-acétoxyéthoxy)acétonitrile.

Dans le cas particulier où X est un atome d'oxygène et où R₁ et R₄ sont des radicaux éthyles, l'acétimide d'alcyle XII correspondant peut être obtenu par réaction du chloroacétonitrile sur l'éthylate de sodium et l'éthanol.

Les 5,6-diaminopyrimidin-4(3H)-ones de formule V sont des composés nouveaux. Elles sont préparées selon le schéma réactionnel ci-dessous :



25 Une acétamide de formule VII est condensée sur l'iminoéther du cyanoacétate d'éthyle XIII pour donner une 6-aminopyrimidin-4(3H)-one de formule XIV. Ces composés XIV sont nitrosés en 6-amino-5-nitrosopyrimidin-4(3H)-ones de formule XV. La réduction des composés de formule XV par le dithionite de sodium ou par hydrogénation catalytique fournit les 5,6-diaminopyrimidin-4(3H)-ones V.

30 Les composés représentés par la formule générale I possèdent d'excellentes propriétés antiallergiques et sont supérieurs aux produits connus, en particulier par le fait qu'ils sont actifs en administration orale.

35 L'activité antiallergique a été mesurée chez le rat par le test d'anaphylaxie cutanée passive ou PCA décrit par I. Mota, Life Sciences 1963, 7, 465 et Z. Ovary et al., Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine 1952, 81, 584.

Dans ce test, la peau des rats est sensibilisée par 4 injections intradermiques d'un anti-sérum homologue d'ovalbumine dilué au 1/15^e. Le jour suivant la sensibilisa-

tion, les animaux reçoivent simultanément en injection intraveineuse, 1 ml/kg d'une solution saline à 2,5 % de bleu Evans et 1 ml/kg d'une solution saline à 2,5 % d'ovalbumine. Les composés testés sont administrés avant l'antigène, le délai étant de 5 mn en IP et 10 mn PO. Trente minutes après injection du mélange ovalbumine/colorant, les animaux sont sacrifiés et l'intensité de la réponse allergique est déterminée en mesurant l'étendue de la coloration cutanée. La protection apportée par les produits de l'invention est exprimée en DE₅₀ (dose diminuant la surface cutanée du colorant de 50 %). Quatre rats sont utilisés pour chaque dose de produit.

Les résultats obtenus par voie intrapéritonéale pour quelques produits de l'invention sont consignés dans le tableau I.

Tableau I

PRODUITS	PCA DE ₅₀ (mg/kg/IP)
Exemple 1	7
Exemple 3	14
Exemple 4	9
Exemple 7	21
Exemple 9	39
Exemple 11	10
Exemple 12	18
Exemple 13	14

Les produits présentant les meilleurs résultats par voie intrapéritonéale ont été testés par voie orale. Ces résultats sont consignés dans le tableau II.

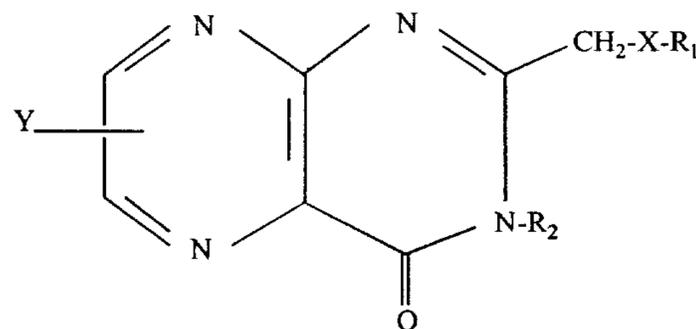
Tableau II

PRODUITS	PCA DE ₅₀ (mg/kg/PO)
Exemple 1	24
Exemple 3	33
Exemple 4	25
Exemple 11	48

Les composés décrits se distinguent en outre des produits connus par leur longue durée d'action et par la faculté d'antagoniser les effets du PAF-acéther, spécialement ses effets bronchoconstricteurs. À titre d'illustration, la DE₅₀ par voie intraveineuse du composé décrit dans l'exemple 1 est de 0,068 mg/kg sur le bronchospasme induit, chez le cobaye anesthésié, par injection de 10 mg/kg/IV de PAF-acéther.

Les composés de l'invention manifestent une faible toxicité. À titre d'illustration, pour le composé décrit dans l'exemple 1, les doses létales 50 déterminées sur le rat et sur la souris par voie orale sont supérieures à 2000 mg/kg et les doses létales 50 déterminées sur la souris par voie intrapéritonéale et par voie intraveineuse sont supérieures à 1600 mg/kg.

La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique contenant comme principe actif une ptéridin-4(3H)-one caractérisée par la formule



dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué par un ou plusieurs hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alkyle inférieur, hydroxyle ou acétyle, ou non substitué, un radical benzyle, un groupe méthoxyméthyle, un groupe acétyle, un groupe 2-acétoxyéthyle ou un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, ou l'un de ses sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables, ensemble avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des ptéridin-4(3H)-ones telles que définies précédemment pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des allergies.

5 La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments et notamment de médicaments antiallergiques. Ces médicaments peuvent être administrés par inhalation sous forme d'aérosols, par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules, par voie
10 intraveineuse sous forme de soluté injectable, par voie cutanée sous forme de pommade, de poudre ou de solution, ou par voie rectale sous forme de suppositoires. Les posologies journalières peuvent varier de 1 à 50 mg de principe actif pris par inhalation, de 5 à 250 mg de principe actif pris par voie orale,
15 de 1 à 50 mg de principe actif pris par voie intraveineuse et de 20 à 400 mg de principe actif pris par voie rectale.

On donne ci-dessous à titre d'exemples non limitatifs quelques formulations pharmaceutiques :

- Composition d'une capsule pour inhalation :

20 principe actif..... 5 mg

- Composition d'un aérosol :

principe actif..... 1 g

gaz propulseurs..... 99 g

- Composition d'un comprimé :

25 principe actif..... 50 mg

excipient : lactose, amidon de blé, polyvidone,
talc, stéarate de magnésium

- Composition d'une gélule :

30 principe actif..... 50 mg

excipient : lactose, amidon de blé, talc,
stéarate de magnésium

- Composition d'une ampoule de soluté injectable :

principe actif..... 10 mg

excipient : sorbitol, eau pour préparations

	injectables qsp	5 ml
	- Composition d'un suppositoire :	
	principe actif	50 mg
	glycérides semi-synthétiques qsp.	500 mg
5	- Composition d'une pommade :	
	principe actif	0,5 %
	stéarate de glycérol et de polyoxyéthylène-	
	glycol	15 %
	glycérides saturés polyoxyéthylénés	2 %
10	huile de vaseline.	6 %
	eau qsp	100 %

Les exemples suivants illustrent l'invention à titre non limitatif. Dans les données de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.), les abréviations suivantes ont été utilisées : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet et m pour massif complexe ; les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm.

Exemple 1 :

2-(Ethoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Un mélange de 8,3 g (0,060 mole) de 3-aminopyrazine-2-carboxamide (préparé selon R.C. Ellingson et al., J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 1711), de 49,5 g (0,24 mole) d'orthoéthoxyacétate de triéthyle (préparé selon S.M. Mc Elvain et P.M. Walters, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 1963) et de 53 ml d'anhydride acétique est porté à reflux sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. La température de ce reflux baisse au cours du temps de 124 à 96°C, puis reste constante à cette dernière température. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration. Il est lavé à l'éther et recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 5,5 g (44 %), F = 168 - 169°C.

Analyse centésimale : C₉H₁₀N₄O₂ (M = 206,21)

	C %	H %	N %
calculé	52,42	4,89	27,17
trouvé	52,14	4,91	27,34

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,3 (3H,t) ; 3,7 (2H,q) ; 4,6 (2H,s) ; 8,8 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 10,3 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 2 :

2-(Ethoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

a) 2-Ethoxyacétimidate de méthyle

On ajoute 66,7 g (0,78 mole) d'éthoxyacétonitrile (préparé selon L. Ramachandra Row et T.R. Thiruvengadam, Current Sci. (India) 1947, 16, 379) à une solution de méthylate

de sodium dans le méthanol, obtenue par réaction de 1,8 g (0,078 atome-gramme) de sodium dans 400 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 jours à température ambiante. Le méthylate de sodium est alors neutralisé par un courant de gaz carbonique, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther. Les produits minéraux sont éliminés par filtration ; le filtrat éthéré est concentré et le résidu est distillé sous pression réduite. Rdt : 53,5 g (59 %), $E_{15} = 38 - 40^{\circ}\text{C}$.

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,2$ (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 3,7 (3H,s) ; 3,8 (2H,s) ; 7,6 (1H,pic échangeable avec D_2O).

10 b) 2-Ethoxyacétamidine

A une solution, maintenue à 10°C , de 39 g (2,29 moles) d'ammoniac dans 1225 ml d'éthanol absolu, on ajoute 53,5 g (0,457 mole) de 2-éthoxyacétimidate de méthyle. La solution obtenue est abandonnée pendant 6 jours à température ambiante, puis est concentrée sous pression réduite. Elle est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

Rdt : 46,7 g (quantitatif).

c) 4-Amino-2-(éthoxyméthyl)ptéridine

Un mélange de 36,0 g (0,30 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile (préparé selon A. Albert et K. Ohta, J. Chem. Soc. C, 1970, 1540) et de 46,7 g de 2-éthoxyacétamidine dans 700 ml d'éthanol absolu est porté à reflux pendant 2 heures 30 sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, le précipité obtenu est isolé par filtration. Il est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Rdt : 52,0 g (84 %), $F = 152 - 154^{\circ}\text{C}$.

Analyse centésimale : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ ($M = 205,22$)

	C %	H %	N %
25 calculé	52,67	5,40	34,13
trouvé	52,56	5,37	34,04

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 4,4 (2H,s) ; 8,2 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,7 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

d) 2-(Ethoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

30 Une solution de 30,0 g (0,146 mole) de 4-amino-2-(éthoxyméthyl)ptéridine dans 800 ml de soude 5 % est portée lentement à 75°C et maintenue à cette température pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est acidifiée par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 6, puis est extraite au chloroforme. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans l'éthanol en présence de Norit. Rdt : 19,5 g (65 %), $F = 168 - 169^{\circ}\text{C}$. Le produit est identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 3 :

2-(Méthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 11,7 g (0,085 mole) de 3-aminopyrazine-2-carboxamide, de 73,0 g (0,38 mole) d'orthométhoxyacétate de triéthyle (préparé selon E.T. Stiller, brevet U.S. 2.422.598 ; C.A., 1947, 41, 5904a) et de 75 ml d'anhydride acétique. Rdt : 12,3 g (75 %), F = 187 - 189°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₈H₈N₄O₂ (M = 192,18)

	C %	H %	N %
calculé	50,00	4,20	29,15
trouvé	49,92	4,10	29,12

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,4 (3H,s) ; 4,4 (2H,s) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 12,7 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 4 :**2-(Propoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one**a) Chlorhydrate de 2-propoxyacétimide d'éthyle

Dans une solution, refroidie à 0°C, de 29,7 g (0,30 mole) de propoxyacétonitrile (préparé selon D. Gauthier, Compt. Rend. Acad. Sci. 1906, 143, 831) et de 13,8 g (0,30 mole) d'éthanol absolu dans 500 ml d'éther, on fait barboter, pendant une heure, du gaz chlorhydrique. Le milieu réactionnel est ensuite abandonné pendant 2 jours à 0°C, puis est repris par 300 ml d'éther. Le précipité formé est isolé par filtration. Il est lavé à l'éther et séché sous pression réduite ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 30,2 g (55 %).

b) Orthopropoxyacétate de triéthyle

On dissout 30,2 g (0,17 mole) de chlorhydrate de 2-propoxyacétimide d'éthyle dans 160 ml d'éthanol absolu. La solution est abandonnée pendant 2 jours à température ambiante ; elle est ensuite concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther et filtré. La solution étherée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le liquide obtenu est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 29,3 g (80 %).

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,3 (9H,t) ; 1,3 - 2,0 (2H,m) ; 3,4 (2H,t) ; 3,5 (2H,s) ; 3,6 (6H,q).

c) 2-(Propoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 4,6 g (0,033 mole) de 3-aminopyrazine-2-carboxamide, de 29,3 g (0,133 mole) d'orthopropoxyacétate de triéthyle et de 30 ml d'anhydride acétique. Rdt : 2,6 g (36 %), F = 158 - 160°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₂N₄O₂ (M = 220,23)

	C %	H %	N %
calculé	54,54	5,49	25,44
trouvé	54,55	5,45	25,68

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm^{-1}

5 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,3 - 2,0 (2H,m) ; 3,5 (2H,t) ; 4,4 (2H,s) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 12,7 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 5 :

2-(Méthoxyméthyl)-3-méthylptéridin-4(3H)-one

10 Un mélange de 7,8 g (0,0513 mole) de 3-amino-N-méthylpyrazine-2-carboxamide (préparé selon W.F. Keir et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1978, 1002), de 39,4 g (0,205 mole) d'orthométhoxyacétate de triéthyle et de 45,3 ml d'anhydride acétique est porté à reflux sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. La température de ce reflux baisse au cours du temps de 114 à 90°C, puis reste constante à cette dernière température. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression
15 réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme-méthanol, 95-5 puis 90-10), puis est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt : 5,0 g (47 %), F = 130,5 - 132,5°C.

Analyse centésimale : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (M = 206,21)

	C %	H %	N %
20 calculé	52,42	4,89	27,17
trouvé	52,51	4,94	27,17

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 3,4 (3H,s) ; 3,6 (3H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 8,9 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

Exemple 6 :

25 **2-(Acétoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one**

a) Chlorhydrate de 2-acétoxyacétimidate d'éthyle

Dans une solution, refroidie à 0°C, de 30,0 g (0,303 mole) d'acétoxyacétonitrile (préparé selon L. Henry, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1905, 24, 169) et de 15,4 g (0,334 mole) d'éthanol absolu dans 300 ml d'éther, on fait barboter du gaz chlorhydrique jusqu'à
30 saturation. Le milieu réactionnel est ensuite abandonné pendant 5 heures à 0°C. Le précipité formé est isolé par filtration. Il est lavé à l'éther et séché sous pression réduite ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 52,2 g (95 %), F = 100 - 101°C.

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : δ = 1,1 (3H,t) ; 1,7 (3H,s) ; 3,4 (2H,q) ; 3,8 (2H,s).

35 b) Orthoacétoxyacétate de triéthyle

Un mélange de 34,0 g (0,187 mole) de chlorhydrate de 2-acétoxyacétimidate d'éthyle et de 340 ml d'éthanol absolu est abandonné pendant 3 jours à température ambiante.

Le précipité formé est éliminé par filtration ; le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 800 ml d'éther et refroidi vers -10°C . Il se forme un nouveau précipité qui est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le liquide obtenu est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt :

5 34,5 g (84 %).

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,0$ (9H,t) ; 1,9 (3H,s) ; 3,4 (6H,q) ; 4,1 (2H,s).

c) 2-(Acétoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

10 Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 5,3 g (0,038 mole) de 3-aminopyrazine-2-carboxamide, de 34,5 g (0,157 mole) d'orthoacétoxyacétate de triéthyle et de 34,5 ml d'anhydride acétique. Durée du reflux : 1 heure 45. Rdt : 5,4 g (65 %), F = $210 - 212^{\circ}\text{C}$ (éthanol).

Analyse centésimale : $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 220,19)

	C %	H %	N %
calculé	49,09	3,66	25,45
15 trouvé	49,02	3,73	25,56

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1670 et 1720 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : $\delta = 2,2$ (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 13,8 (pic échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 7 :

20 2-(Ethoxyméthyl)-7-hydroxyptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 2,1 g (0,0136 mole) de 3-amino-5-hydroxypyrazine-2-carboxamide (préparé selon E.C. Taylor et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 2341), de 14,0 g (0,068 mole) d'orthoéthoxyacétate de triéthyle et de 14,0 ml d'anhydride acétique. Rdt : 1,2 g (40 %), F = $255 - 256^{\circ}\text{C}$ (méthanol - N,N-diméthylformamide).

25

Analyse centésimale : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 222,20)

	C %	H %	N %
calculé	48,65	4,54	25,21
trouvé	48,88	4,56	25,14

30 IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1640 et 1690 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 4,3 (2H,s) ; 7,9 (1H,s) ; 12,7 (2H,pic élargi).

Exemple 8 :

2-(Acétoxyméthyl)-7-hydroxyptéridin-4(3H)-one

35 Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 5,0 g (0,0324 mole) de 3-amino-5-hydroxypyrazine-2-carboxamide, de 29,5 g (0,134 mole) d'orthoacétoxyacétate de triéthyle et de 9,5 ml d'anhydride acétique. Durée du reflux : 1 heure 45. Rdt :

3,8 g (50 %), F > 300°C (éthanol- N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : C₉H₈N₄O₄ (M = 236,19)

	C %	H %	N %
calculé	45,77	3,41	23,72
5 trouvé	45,79	3,65	23,84

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1625, 1690 et 1735 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,2 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 7,9 (1H,s) ; 12,9 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 9 :

10 2-(Phénoxy méthyl)ptéridin-4(3H)-one

a) 4-Amino-2-(phénoxy méthyl)ptéridine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 3,0 g (0,025 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 3,8 g (0,025 mole) de 2-phénoxyacétamidine (préparée selon C. Djerassi et C.R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 15 1947, 69, 1688) dans 100 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 4 heures. Rdt : 5,4 g (85 %), F = 202 - 204°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₃H₁₁N₅O (M = 253,26)

	C %	H %	N %
calculé	61,65	4,38	27,65
20 trouvé	61,28	4,22	27,37

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 5,1 (2H,s) ; 6,6 - 7,6 (5H,m) ; 8,4 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

b) 2-(Phénoxy méthyl)ptéridin-4(3H)-one

Un mélange de 4,0 g (0,016 mole) de 4-amino-2-(phénoxy méthyl)ptéridine et de 25 400 ml de soude 5 % est porté lentement à 95°C et maintenu à cette température pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est acidifiée par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 5,5. Le précipité formé est isolé par filtration. Il est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Rdt : 2,8 g (70 %), F = 220 - 221°C.

Analyse centésimale : C₁₃H₁₀N₄O₂ (M = 254,25)

	C %	H %	N %
calculé	61,41	3,96	22,04
30 trouvé	61,44	3,97	22,08

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 5,0 (2H,s) ; 6,7 - 7,4 (5H,m) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 12,8 35 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 10 :

2-[(2,3-Dichlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) Chlorhydrate de 2-(2,3-dichlorophénoxy)acétimide d'éthyle

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 6, à partir de 219,8 g (1,086 mole) de (2,3-dichlorophénoxy) acétonitrile (préparé selon R.W. Fuller et al., J. Med. Chem. 1973, 16, 101) et de 50,0 g (1,086 mole) d'éthanol absolu dans 1750 ml d'éther. Durée de la réaction : 16 heures à 0°C. Rdt : 293,5 g (95 %), F = 167 - 169°C.

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,3 (3H,t) ; 4,3 (2H,q) ; 5,1 (2H,s) ; 6,6 (1H,s échangeable avec CF_3COOD) ; 7,0 - 7,6 (3H,m) ; 8,3 (1H,s échangeable avec CF_3COOD).

b) Chlorhydrate de 2-(2,3-dichlorophénoxy)acétamide

A une solution, refroidie à 10°C, de 3,5 g (0,21 mole) d'ammoniac dans 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute rapidement 11,8 g (0,041 mole) de chlorhydrate de 2-(2,3-dichlorophénoxy)acétimide d'éthyle. Le milieu réactionnel est abandonné pendant 3 jours à température ambiante. Après élimination par filtration de quelques particules en suspension, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est purifié par lavage à l'éther et recristallisation dans l'isopropanol. Rdt : 8,0 g (75 %), F = 204,5 - 206,5°C.

Analyse centésimale : $C_8H_9Cl_3N_2O$ (M = 255,53)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	37,60	3,55	41,62	10,96
trouvé	37,61	3,60	41,36	10,85

R.M.N. (DMSO d_6 + D_2O) : δ = 5,1 (2H,s) ; 7,1 - 7,7 (3H,m)

c) 2-(2,3-Dichlorophénoxy)acétamide

On met en suspension 8,0 g (0,031 mole) de chlorhydrate de 2-(2,3-dichlorophénoxy)acétamide dans une solution de soude et extrait au chloroforme. L'extrait organique est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est lavé à l'hexane et séché ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 6,7 g (98 %), F = 104 - 108°C.

d) 4-Amino-2-[(2,3-dichlorophénoxy)méthyl]ptéridine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 3,6 g (0,030 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 6,6 g (0,030 mole) de 2-(2,3-dichlorophénoxy)acétamide dans 100 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 14 heures. Rdt : 8,1 g (84 %), F = 216 - 218°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_{13}H_9Cl_2N_5O$ (M = 322,15)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	48,47	2,82	22,01	21,74
trouvé	48,38	2,86	22,10	21,81

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 5,2 (2H,s) ; 7,1 (3H,s) ; 8,3 (2H, pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,7 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

e) 2-[(2,3-Dichlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 1,0 g (0,0031 mole) de 4-amino-2-[(2,3-dichlorophénoxy)méthyl]ptéridine dans 35 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 10 minutes à reflux. Rdt : 0,5 g (50 %), F = 219 - 220,5°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₃H₈Cl₂N₄O₂ (M = 323,14)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	48,32	2,50	21,94	17,34
trouvé	48,53	2,53	21,99	17,49

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1680 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 5,1 (2H,s) ; 7,1 (3H,s) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d).

Exemple 11 :2-(Benzyloxyméthyl)ptéridin-4(3H)-onea) 4-Amino-2-(benzyloxyméthyl)ptéridine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 12,0 g (0,10 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 25,0 g (0,15 mole) de 2-(benzyloxy)acétamidine (préparée selon W.J. Haggerty Jr. et W.J. Rost, J. Pharm. Sci. 1969, 58, 50) dans 400 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 4 heures. Rdt : 15,4 g (58 %), F = 112 - 114°C. Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans l'éthanol, puis lavage à l'acide chlorhydrique dilué et enfin recristallisation dans l'acétate d'éthyle. F = 131 - 133°C.

Analyse centésimale : C₁₄H₁₃N₅O (M = 267,29)

	C %	H %	N %
calculé	62,91	4,90	26,20
trouvé	62,74	4,79	26,22

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 4,6 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 7,1 - 7,6 (5H,m) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

b) 2-(Benzyloxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 10,0 g (0,037 mole) de 4-amino-2-(benzyloxyméthyl)ptéridine brute dans 300 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 2 heures à 80°C. Rdt : 8,2 g (83 %), F = 157 - 159°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₂N₄O₂ (M = 268,28)

	C %	H %	N %
calculé	62,68	4,51	20,88
trouvé	62,85	4,39	21,15

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1680 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 4,5$ (2H,s) ; 4,6 (2H,s) ; 7,1 - 7,6 (5H,m) ; 8,8 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 12,7 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 12 :

2-(Méthoxyméthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

5 a) **2-(Méthoxyméthoxy)acétimide de méthyle**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 2, à partir de 286,8 g (2,84 moles) de méthoxyméthoxyacétonitrile (préparé selon D.J. Loder et W.M. Bruner, brevet U.S. 2.398.757 ; C.A. 1946, 40, 3774) et de 6,5 g (0,284 atome-gramme) de sodium dans 1430 ml de méthanol. Durée de la réaction : 2 jours. Rdt : 302,6 g (80 %), $Eb_{15} = 62 - 65^\circ C$.

10

R.M.N. ($CDCl_3$) : $\delta = 3,3$ (3H,s) ; 3,7 (3H,s) ; 3,9 (2H,s) ; 4,6 (2H,s) ; 7,7 (1H,pic échangeable avec D_2O).

b) **2-(Méthoxyméthoxy)acétamide**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 2, à partir de 20,0 g (0,15 mole) de 2-(méthoxyméthoxy)acétimide de méthyle et de 13,0 g (0,75 mole) d'ammoniac dans 400 ml d'éthanol absolu. Durée de la réaction : 2 jours. Rdt : 18,0 g (quantitatif).

15

R.M.N. ($CDCl_3 + D_2O$) : $\delta = 3,4$ (3H,s) ; 4,0 (2H,s) ; 4,6 (2H,s).

c) **4-Amino-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 12,0 g (0,10 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 18,0 g (0,15 mole) de 2-(méthoxyméthoxy)acétamide dans 400 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 4 heures. Rdt : 15,8 g (71 %), $F = 129 - 131^\circ C$ (éthanol).

20

Analyse centésimale : $C_9H_{11}N_5O_2$ (M = 221,22)

25

	C %	H %	N %
calculé	48,86	5,01	31,66
trouvé	49,02	5,20	31,61

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 3,3$ (3H,s) ; 4,5 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 8,2 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d).

30

d) **2-(Méthoxyméthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 2, à partir de 5,3 g (0,024 mole) de 4-amino-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine dans 250 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 2 heures à $80^\circ C$. Rdt : 2,2 g (41 %), $F = 161 - 163^\circ C$ (éthanol).

35

Analyse centésimale : $C_9H_{10}N_4O_3$ (M = 222,20)

	C %	H %	N %
calculé	48,65	4,54	25,21

	C %	H %	N %
trouvé	48,38	4,52	24,92

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1680 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,2 (3H,s) ; 4,4 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 12,6 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 13 :

2-(Isopropoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

a) 2-Isopropoxyacétamidine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 2, à partir de 14,7 g (0,112 mole) de 2-isopropoxyacétimidate de méthyle (préparé selon F.C. Schaefer et G.A. Peters, J. Org. Chem. 1961, 26, 412) et de 9,5 g (0,56 mole) d'ammoniac dans 300 ml d'éthanol absolu. Durée de la réaction : 2 jours. Rdt : 13,0 g (quantitatif).

b) 4-Amino-2-(isopropoxyméthyl)ptéridine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 8,8 g (0,073 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 13,0 g (0,11 mole) de 2-isopropoxyacétamidine dans 295 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 4 heures.

Rdt : 4,5 g (28 %), F = 139 - 141°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₃N₅O (M = 219,25)

	C %	H %	N %
calculé	54,78	5,98	31,94
trouvé	54,88	6,17	31,83

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,3 (6H,d) ; 3,8 (1H,septuplet) ; 4,7 (2H,s) ; 8,2 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,6 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

c) 2-(Isopropoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 2, à partir de 4,5 g (0,0205 mole) de 4-amino-2-(isopropoxyméthyl)ptéridine dans 150 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 2 heures à 80°C. Rdt : 3,0 g (66 %), F = 198 - 199°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₂N₄O₂ (M = 220,23)

	C %	H %	N %
calculé	54,54	5,49	25,44
trouvé	54,24	5,20	25,29

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,3 (6H,d) ; 3,8 (1H,septuplet) ; 4,6 (2H,s) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 10,0 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 14 :

2-[(2,2,2-Trifluoroéthoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) (2,2,2-Trifluoroéthoxy)acétonitrile

Vers 50°C, 26,4 g (0,40 mole) de potasse 85 % sont solubilisés dans 100 g (1,0 mole) de 2,2,2-trifluoroéthanol. Après refroidissement à 25°C, 37,8 g (0,50 mole) de chloroacétonitrile sont ajoutés goutte à goutte à cette solution. La température s'élève lentement jusqu'à 40°C et un précipité apparaît. Le milieu réactionnel est alors porté progressivement à 60°C ; après adjonction de 300 ml d'heptane, il est ensuite porté à reflux. Toutes les vapeurs sont condensées au moyen d'un appareil de Dean-Stark. La phase inférieure du condensat est séparée par décantation et distillée sous pression atmosphérique. Rdt : 19,6 g (28 %), Eb = 125 - 140°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,9 (2H,q) ; 4,4 (2H,s).

10 b) 2-(2,2,2-Trifluoroéthoxy)acétimidate de méthyle

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 2, à partir de 19,6 g (0,141 mole) de (2,2,2-trifluoroéthoxy) acétonitrile et de 0,3 g (0,013 atome-gramme) de sodium dans 95 ml de méthanol. Durée de la réaction : 24 heures. Rdt : 15,6 g (65 %), Eb₁₅ = 44 - 47°C.

15 R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,8 (3H,s) ; 3,9 (2H,q) ; 4,0 (2H,s) ; 7,7 (1H,pic échangeable avec D₂O).

c) 2-(2,2,2-Trifluoroéthoxy)acétamidine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 2, à partir de 15,6 g (0,091 mole) de 2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)acétimidate de méthyle et de 7,7 g (0,455 mole) d'ammoniac dans 225 ml d'éthanol absolu. Durée de la réaction : 24 heures. Rdt : 14,2 g (quantitatif).

20 d) 4-Amino-2-[(2,2,2-trifluoroéthoxy)méthyl]ptéridine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 7,2 g (0,060 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 14,2 g (0,091 mole) de 2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)acétamidine dans 230 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 7 heures. Rdt : 6,5 g (42 %), F = 145 - 147°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₉H₈F₃N₅O (M = 259,19)

	C %	H %	F %	N %
calculé	41,71	3,11	21,99	27,02
30 trouvé	41,92	2,96	21,78	26,93

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 4,2 (2H,q) ; 4,6 (2H,s) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,7 (1H,m) ; 9,0 (1H,m).

e) 2-[(2,2,2-Trifluoroéthoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 2, à partir de 5,0 g (0,0193 mole) de 4-amino-2-[(2,2,2-(trifluoroéthoxy)méthyl]ptéridine dans 105 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 1 heure 30 à 80°C. Rdt : 2,5 g (50 %), F = 165 - 167°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_9H_7F_3N_4O_2$ (M = 260,18)

	C %	H %	F %	N %
calculé	41,55	2,71	21,91	21,53
trouvé	41,53	2,68	21,78	21,32

5 IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : δ = 4,2 (2H,q) ; 4,6 (2H,s) ; 8,7 (1H,d) ; 8,9 (1H,d).

Exemple 15 :

2-[(4-Chlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) 4-Amino-2-[(4-chlorophénoxy)méthyl]ptéridine

10 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 10,7 g (0,089 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 24,5 g (0,133 mole) de 2-(4-chlorophénoxy)acétamidine (préparée selon C. Djerassi et C.R. Scholz, brevet U.S. 2.517.468 ; C.A. 1951, 45, 661f) dans 320 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 7 heures. Rdt : 21,5 g (84 %), F = 246 - 248°C (N,N-diméthylformamide).

15 Analyse centésimale : $C_{13}H_{10}ClN_5O$ (M = 287,71)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	54,27	3,50	12,32	24,34
trouvé	54,25	3,50	12,37	24,33

20 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 5,1 (2H,s) ; 6,9 (2H,d) ; 7,3 (2H,d) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,7 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

b) 2-[(4-Chlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

25 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 17,5 g (0,0608 mole) de 4-amino-2-[(4-chlorophénoxy)méthyl]ptéridine brute dans 1750 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 1 heure 30 à reflux. Rdt : 8,7 g (50 %), F = 267 - 269°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : $C_{13}H_9ClN_4O_2$ (M = 288,69)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	54,09	3,14	12,28	19,41
trouvé	54,04	2,94	12,42	19,20

30 IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1675 cm^{-1}

R.M.N. (CF_3COOD) : δ = 5,5 (2H,s) ; 7,1 (2H,d) ; 7,4 (2H,d) ; 9,2 (1H,d) ; 9,3 (1H,d).

Exemple 16 :

2-[(3,4-Dichlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) 2-(3,4-Dichlorophénoxy)acétimide de méthyle

35 On ajoute 30,3 g (0,150 mole) de (3,4-dichlorophénoxy)acétonitrile (préparé selon R.W. Fuller et al., J. Med. Chem. 1973, 16, 101) à une solution de méthylate de sodium dans le méthanol, obtenue par réaction de 0,34 g (0,015 atome-gramme) de sodium

dans 300 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est agité pendant 36 heures à température ambiante. Le méthylate de sodium est alors neutralisé par un courant de gaz carbonique, puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris au chlorure de méthylène. Les produits minéraux sont éliminés par filtration ; le filtrat organique est concentré à sec sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éther isopropylique. Rdt : 28,2 g (80 %), F = 55 - 56°C.

b) 2-(3,4-Dichlorophénoxy)acétamidine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 2, à partir de 28,2 g (0,12 mole) de 2-(3,4-dichlorophénoxy)acétamdate de méthyle et de 10,2 g (0,60 mole) d'ammoniac dans 480 ml d'éthanol absolu. Durée de la réaction : 3 jours. Rdt : 26,3 g (quantitatif).

c) 4-Amino-2-[(3,4-dichlorophénoxy)méthyl]ptéridine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 9,6 g (0,080 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 26,3 g (0,12 mole) de 2-(3,4-dichlorophénoxy)acétamidine dans 520 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 3 heures. Rdt : 18,0 g (70 %), F = 261 - 263°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : C₁₃H₉Cl₂N₅O (M = 322,15)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	48,47	2,82	22,01	21,74
trouvé	48,50	2,85	22,31	21,65

R.M.N. (CF₃COOD) : δ = 5,4 (2H,s) ; 6,9 - 7,6 (3H,m) ; 9,2 (2H,s).

d) 2-[(3,4-Dichlorophénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 15,0 g (0,0466 mole) de 4-amino-2-[(3,4-dichlorophénoxy)méthyl]ptéridine dans 1500 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 6 heures à reflux. Rdt : 10,0 g (66 %), F = 285 - 287°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : C₁₃H₈Cl₂N₄O₂ (M = 323,14)

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	48,32	2,50	21,94	17,34
trouvé	48,55	2,51	21,91	16,89

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (CF₃COOD) : δ = 5,6 (2H,s) ; 7,0 - 7,7 (3H,m) ; 9,3 (1H,d) ; 9,4 (1H,d).

Exemple 17 :

2-[(4-Méthoxyphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) 2-(4-Méthoxyphénoxy)acétimide de méthyle

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 16, à partir de 27,3 g (0,167 mole) de (4-méthoxyphénoxy)acétonitrile (préparé selon K.J.S. Arora et al., J.

Chem. Soc. C 1971, 2865) et de 0,38 g (0,0167 atome-gramme) de sodium dans 275 ml de méthanol. Durée de la réaction : 24 heures. Rdt : 23,9 g (73 %), F = 95 - 96°C (éther isopropylique).

b) 2-(4-Méthoxyphénoxy)acétamidine

5 A une solution, maintenue à 10°C, de 10,4 g (0,61 mole) d'ammoniac dans 480 ml d'éthanol absolu, on ajoute 23,9 g (0,122 mole) de 2-(4-méthoxyphénoxy)acétimidate de méthyle. Le milieu réactionnel est abandonné pendant 2 jours à température ambiante, puis l'excès d'ammoniac est chassé par un courant d'azote. La solution obtenue est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

10 c) 4-Amino-2-[(4-méthoxyphénoxy)méthyl]ptéridine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 9,8 g (0,082 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de la solution précédente de 2-(4-méthoxyphénoxy)acétamidine dans l'éthanol absolu. Durée du reflux : 2 heures. Rdt : 5,5 g (24 %), F = 238 - 240°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

15 Analyse centésimale : C₁₄H₁₃N₅O₂ (M = 283,29)

	C %	H %	N %
calculé	59,36	4,63	24,72
trouvé	59,21	4,62	24,71

20 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,7 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 6,9 (4H,s) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

d) 2-[(4-Méthoxyphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

25 Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 5,5 g (0,0194 mole) de 4-amino-2-[(4-méthoxyphénoxy) méthyl]ptéridine dans 150 ml de soude 5 %. Le solide obtenu est repris dans l'eau sodée pour purification. La partie insoluble est éliminée par filtration. Le filtrat est acidifié par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 5,5. Le précipité formé est isolé par filtration ; il est enfin recristallisé dans un mélange d'éthanol et de N,N-diméthylformamide. Rdt : 1,7 g (31 %), F = 233 - 234°C.

30 Analyse centésimale : C₁₄H₁₂N₄O₃ (M = 284,27)

	C %	H %	N %
calculé	59,15	4,26	19,71
trouvé	59,21	4,34	19,39

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

35 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,7 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 6,8 (2H,d) ; 7,0 (2H,d) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 13,0 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

Exemple 18 :

2-[(4-Méthylphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) 4-Amino-2-[(4-méthylphénoxy)méthyl]ptéridine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 6,9 g (0,057 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 14,1 g (0,086 mole) de 2-(4-méthylphénoxy)acétamidine (préparée selon C. Djerassi et C.R. Scholz, brevet U.S. 2.517.468 ; C.A. 1951, 45, 661f) dans 350 ml d'éthanol absolu. Durée du reflux : 2 heures. Rdt : 2,6 g (17 %), F = 225 - 227°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₃N₅O (M = 267,29)

	C %	H %	N %
calculé	62,91	4,90	26,20
10 trouvé	63,22	4,93	26,23

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,2 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 6,8 (2H,d) ; 7,0 (2H,d) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

b) 2-[(4-Méthylphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 2,5 g (0,0094 mole) de 4-amino-2-[(4-méthylphénoxy)méthyl]ptéridine dans 68,1 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 3 heures 15 à 85°C. Rdt : 1,3 g (52 %), F = 232 - 233°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₂N₄O₂ (M = 268,28)

	C %	H %	N %
20 calculé	62,68	4,51	20,88
trouvé	62,89	4,54	21,29

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,2 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 6,9 (2H,d) ; 7,1 (2H,d) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 12,9 (1H, pic échangeable avec CF₃COOD).

25 Exemple 19 :2-(Benzylthiométhyl)ptéridin-4(3H)-onea) 4-Amino-2-(benzylthiométhyl)ptéridine

Une suspension de 2,3 g (0,019 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 5,2 g (0,029 mole) de 2-(benzylthio)acétamidine (préparée selon J.M. Mc Manus, J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 137) dans 150 ml d'éthanol absolu est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther isopropylique et séché sous pression réduite. On obtient un solide amorphe que l'on utilise dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 5,4 g (quantitatif).

35 b) 2-(Benzylthiométhyl)ptéridin-4(3H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 9, à partir de 5,4 g (0,019 mole) de 4-amino-2-(benzylthiométhyl)ptéridine dans 400 ml de soude 5 %.

Durée de la réaction : 7 heures à 85°C. Rdt : 1,7 g (31 %), F = 224 - 226°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₂N₄OS (M = 284,34)

	C %	H %	N %	S %
5 calculé	59,14	4,25	19,70	11,28
trouvé	58,92	4,35	20,02	11,10

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,6 (2H,s échangeable avec CF₃COOD) ; 3,9 (2H,s) ; 7,0 - 7,5 (5H,m) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 12,8 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

10 Exemple 20 :

2-(Ethoxyméthyl)-6-méthylptéridin-4(3H)-one

a) 2-Ethoxyacétimide d'éthyle

15 Une solution de 604 g (8,0 moles) de chloroacétonitrile dans 1200 ml d'éthanol absolu est ajoutée goutte à goutte à une solution, maintenue à 80°C, d'éthylate de sodium dans l'éthanol, obtenue à partir de 193,2 g (8,4 atomes-gramme) de sodium et de 4 l d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante ; l'agitation est poursuivie pendant 2 jours. L'excès d'éthylate de sodium est ensuite neutralisé par un courant de gaz carbonique. Le précipité formé est éliminé par filtration et lavé à l'éther. Le filtrat et la solution étherée de lavage sont rassemblés et concentrés sous pression réduite. Il se forme un nouveau précipité qui est éliminé par filtration. Le filtrat est distillé sous pression réduite. Rdt : 597,6 g (57 %), Eb₁₅₋₂₄ = 47 - 52°C.

20 R.M.N. (CDCl₃ + CF₃COOD) : δ = 1,1 (3H,t) ; 1,2 (3H,t) ; 3,4 (2H,q) ; 3,7 (2H,s) ; 4,1 (2H,q).

b) 2-Ethoxyacétamide

25 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir de 29,4 g (0,224 mole) de 2-éthoxyacétimide d'éthyle et de 21,2 g (1,24 mole) d'ammoniac dans 590 ml d'éthanol absolu.

c) 4-Amino-2-(éthoxyméthyl)-6-méthylptéridine

30 Une suspension de 15,1 g (0,113 mole) de 3-amino-6-méthylpyrazine-2-carbonitrile (préparé selon E.C. Taylor et al., J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6413) dans la solution éthanolique précédente de 2-éthoxyacétamide est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par lavage à l'acétone et recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther isopropylique. Rdt : 8,4 g (34 %), F = 166 - 168°C.

35 Analyse centésimale : C₁₀H₁₃N₅O (M = 219,25)

	C %	H %	N %
calculé	54,78	5,98	31,94

	C %	H %	N %
trouvé	54,63	6,02	32,10

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 3,6 (2H,q) ; 4,4 (2H,s) ; 8,0 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,9 (1H,s).

5 d) 2-(Ethoxyméthyl)-6-méthylptéridin-4(3H)-one

Une suspension de 7,4 g (0,0338 mole) de 4-amino-2-(éthoxyméthyl)-6-méthylptéridine dans 148 ml de soude 5 % est portée lentement à 85°C et maintenue à cette température pendant 2 heures. On rajoute ensuite 592 ml de soude 5 % et on poursuit le chauffage à 85°C pendant 1 heure. Après refroidissement, la solution obtenue est acidifiée par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 5,5, puis est extraite au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans l'acétone en présence de Norit. Rdt : 4,9 g (66 %), F = 181 - 183°C.

Analyse centésimale : $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (M = 220,23)

	C %	H %	N %
calculé	54,54	5,49	25,44
trouvé	54,39	5,49	25,22

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1670 cm^{-1}

20 R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,2$ (3H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 3,6 (2H,q) ; 4,4 (2H,s) ; 8,8 (1H,s) ; 13,8 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 21 :

2-[(2-Acétoxyéthoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) 2-(2-Hydroxyéthoxy)acétimide d'éthyle

25 On additionne 55,7 g (0,389 mole) de (2-acétoxyéthoxy)acétonitrile (préparé selon S.W. Schneller et al., Croat. Chem. Acta 1986, 59, 307) à une solution, maintenue à 10°C, d'éthylate de sodium dans l'éthanol, obtenue à partir de 0,89 g (0,0389 atome-gramme) de sodium et de 560 ml d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante ; l'agitation est poursuivie pendant 3 jours. L'excès d'éthylate de sodium est ensuite neutralisé par un courant de gaz carbonique. 30 Le précipité formé est éliminé par filtration et lavé à l'éther. Le filtrat et la solution étherée de lavage sont rassemblés et concentrés sous pression réduite à 30°C. Le résidu obtenu est repris par 800 ml d'éther. Par refroidissement, il se forme un nouveau précipité qui est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite à une température inférieure à 30°C. Le liquide obtenu est utilisé dans l'étape suivante sans 35 autre purification. Rdt : 39,2 g (68 %).

R.M.N. ($CDCl_3 + D_2O$) : $\delta = 1,3$ (3H,t) ; 3,3 - 3,9 (4H,m) ; 3,9 (2H,s) ; 4,2 (2H,q).

b) 2-(2-Hydroxyéthoxy)acétamide

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir de 39,2 g (0,266 mole) de 2-(2-hydroxyéthoxy)acétimide d'éthyle et de 22,6 g (1,33 mole) d'ammoniac dans 1080 ml d'éthanol absolu.

c) 4-Amino-2-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]ptéridine

5 Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 16,0 g (0,133 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de la solution précédente de 2-(2-hydroxyéthoxy)acétamide dans l'éthanol absolu. Durée du reflux : 2 heures 30. Rdt : 20,5 g (70 %), F = 149 - 151°C (éthanol). Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éthanol. F = 159 - 161°C.

10 Analyse centésimale : C₉H₁₁N₅O₂ (M = 221,22)

	C %	H %	N %
calculé	48,86	5,01	31,66
trouvé	48,83	5,02	31,32

15 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,6 (4H,s) ; 4,5 (2H,s) ; 4,9 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d).

d) 2-[(2-Acétoxyéthoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

20 Une solution de 10,0 g (0,0452 mole) de 4-amino-2-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]ptéridine dans 350 ml de soude 5 % est portée progressivement à 85°C et maintenue à cette température pendant 1 heure 30. Après refroidissement, la solution obtenue est acidifiée par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 5,5, puis est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 ml d'isopropanol. La partie minérale insoluble est éliminée par filtration. La solution isopropanolique est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu solide est additionné de 250 ml d'anhydride acétique et ce mélange est porté à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, des sels minéraux

25 sont éliminés par filtration ; le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par 4 recristallisations successives dans l'éthanol en présence de Norit. Rdt : 1,2 g (10 %). F = 157 - 159°C.

Analyse centésimale : C₁₁H₁₂N₄O₄ (M = 264,24)

	C %	H %	N %
30 calculé	50,00	4,58	21,20
trouvé	50,05	4,75	21,08

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1690 et 1720 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,0 (3H,s) ; 3,7 - 4,0 (2H,m) ; 4,1 - 4,4 (2H,m) ; 4,5 (2H,s) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 12,6 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

35 Exemple 22 :

2-[(4-Acétyle-3-hydroxy-2-propylphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

a) Chlorhydrate de 2-(4-acétyle-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétimide d'éthyle

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 6, à partir de 30,4 g (0,130 mole) de (4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétonitrile (préparé selon W.S. Marshall et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 682) et de 6,6 g (0,143 mole) d'éthanol absolu dans 500 ml d'éther. Durée de la réaction : 16 heures. Après avoir jeté le milieu réactionnel dans 1 l d'éther, le produit de la réaction est isolé par filtration. Rdt. : 40,0 g (97 %), F = 157 - 159°C.

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,1 - 1,9 (2H,m) ; 1,4 (3H,t) ; 2,4 - 2,9 (2H,m) ; 2,6 (3H,s) ; 4,6 (2H,q) ; 5,3 (2H,s) ; 6,7 (1H,d) ; 7,8 (1H,d) ; 10,8 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 12,8 (1H,s échangeable avec CF_3COOD).

10 b) 2-(4-Acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétimide d'éthyle

A une suspension de 40,0 g (0,127 mole) de chlorhydrate de 2-(4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétimide d'éthyle dans 1 l de chloroforme, on ajoute 10,2 g (0,121 mole) de bicarbonate de sodium et on agite ce mélange pendant 1 heure. Le solide est éliminé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait par un mélange de 100 ml d'hexane et de 100 ml d'éther isopropylique à reflux. Cet extrait, concentré sous pression réduite, est recristallisé dans l'hexane. Rdt : 25,0 g (70 %), F = 50 - 52°C.

R.M.N. ($CDCl_3 + D_2O$) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,1 - 1,9 (2H,m) ; 1,4 (3H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 2,7 (2H,t) ; 4,3 (2H,q) ; 4,7 (2H,s) ; 6,3 (1H,d) ; 7,6 (1H,d) ; 12,7 (1H,s partiellement échangé).

20 c) 2-(4-Acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétamide

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir de 25,0 g (0,0895 mole) de 2-(4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétimide d'éthyle et de 7,6 g (0,45 mole) d'ammoniac dans 300 ml d'éthanol absolu.

25 d) 2-[(4-Acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)méthyl]-4-aminoptéridine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 3,6 g (0,030 mole) de 3-aminopyrazine-2-carbonitrile et de la solution précédente de 2-(4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphénoxy)acétamide dans l'éthanol absolu. Durée du reflux : 6 heures. Rdt : 3,2 g (30 %), F = 178 - 180°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Un échantillon analytique a été obtenu par une recristallisation supplémentaire dans un mélange d'éthanol et de N,N-diméthylformamide. F = 179 - 181°C.

Analyse centésimale : $C_{18}H_{19}N_5O_3$ (M = 353,38)

	C %	H %	N %
35 calculé	61,18	5,42	19,82
trouvé	60,96	5,59	19,99

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1640 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,1 - 1,9 (2H,m) ; 2,5 (3H,s) ; 2,5 - 2,9 (2H,m) ; 5,2 (2H,s) ; 6,6 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 8,3 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,8 (1H,d) ; 9,0 (1H,d) ; 13,9 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

e) 2-[(4-Acétyle-2-hydroxy-3-propylphénoxy)méthyl]ptéridin-4(3H)-one

5 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 2, à partir de 1,6 g (0,0045 mole) de 2-[(4-acétyle-3-hydroxy-2-propylphénoxy)méthyl]-4-aminoptéridine dans 32 ml de soude 5 %. Durée du chauffage : 1 heure à 90°C. Rdt : 1,0 g (63 %), F = 224 - 226°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : $C_{18}H_{18}N_4O_4$ (M = 354,37)

10	C %	H %	N %
calculé	61,01	5,12	15,81
trouvé	61,12	5,23	15,89

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1670 et 1690 cm^{-1}

15 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,0 - 2,0 (2H,m) ; 2,4 - 2,9 (2H,m) ; 2,5 (3H,s) ; 5,2 (2H,s) ; 6,7 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 8,8 (1H,d) ; 8,9 (1H,d) ; 12,8 (1H,s échangeable avec CF_3COOD) ; 13,0 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 23 :

7-Hydroxy-2-(hydroxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

20 Un mélange de 4,0 g (0,0169 mole) de 2-(acétoxyméthyl)-7-hydroxyptéridin-4(3H)-one, de 1,2 g (0,0214 mole) de potasse et de 5 ml d'eau dans 80 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré. Le solide ainsi isolé, est lavé par 30 ml d'éthanol et repris dans 160 ml d'eau. La solution trouble obtenue est clarifiée par filtration et acidifiée par l'acide acétique jusqu'à un pH égal à 3,6. Le précipité formé est isolé par filtration. Il est purifié par lavage à l'éther et
25 recristallisation dans un mélange d'éthanol et de N,N-diméthylformamide. Rdt : 2,0 g (61 %), F > 300°C.

Analyse centésimale : $C_7H_6N_4O_3$ (M = 194,15)

30	C %	H %	N %
calculé	43,31	3,12	28,86
trouvé	43,27	3,37	28,92

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1640 et 1675 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : δ = 4,4 (2H,s) ; 7,9 (1H,s).

Exemple 24 :

7-Hydroxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

35 a) 2-(Méthoxyméthoxy)acétamide

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir de 14,4 g (0,108 mole) de 2-(méthoxyméthoxy)acétimide de méthyle et de 7,6 g (0,446 mole)

d'ammoniac dans 146 ml de méthanol anhydre. Durée de la réaction : 3 jours.

b) 4-Amino-7-méthoxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 2, à partir de 11,2 g (0,0725 mole) de 3-amino-5-chloropyrazine-2-carbonitrile (préparé selon E.C. Taylor et al. 1975, 40, 2341) et de la solution précédente de 2-(méthoxyméthoxy)acétamidine dans le méthanol. Durée du reflux : 5 heures. Rdt : 13,2 g (72 %), F = 193 - 195°C.

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 3,3 (3H,s) ; 4,0 (3H,s) ; 4,5 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 7,9 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 8,4 (1H,s).

c) 4-Amino-7-hydroxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine

A une solution de 3,2 g (0,080 mole) de soude dans 130 ml d'eau, on ajoute 8,1 g (0,0322 mole) de 4-amino-7-méthoxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine. La suspension obtenue est portée à 80°C pendant 2 heures. Après filtration à chaud, la solution est laissée revenir à température ambiante, puis elle est acidifiée par l'acide acétique. Le précipité formé est isolé par filtration. Il est purifié par lavage à l'eau, puis à l'acétone et est recristallisé dans un mélange de méthanol et de N,N-diméthylformamide. Rdt : 4,4 g (58 %), F = 210 - 212°C.

Analyse centésimale : $C_9H_{11}N_5O_3$ (M = 237,22)

	C %	H %	N %
calculé	45,57	4,67	29,52
20 trouvé	45,30	4,53	29,56

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 3,3 (3H,s) ; 4,4 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 7,7 (2H,pic échangeable avec CF_3COOD) ; 7,9 (1H,s) ; 12,7 (1H,pic échangeable avec CF_3COOD).

d) 7-Hydroxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

Dans une solution de 1,5 g (0,0267 mole) de potasse dans 20 ml d'eau, on ajoute 1,1 g (0,00464 mole) de 4-amino-7-hydroxy-2-(méthoxyméthoxyméthyl)ptéridine. Le mélange est porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est acidifié par de l'acide chlorhydrique 10 % jusqu'à un pH égal à 5,5. Le précipité formé est isolé par filtration et lavé à l'eau. Il est extrait par un mélange de 50 ml d'éthanol et de 60 ml de N,N-diméthylformamide à reflux. Cet extrait, concentré sous pression réduite, est recristallisé dans un mélange d'éthanol et de N,N-diméthylformamide. Rdt : 0,2 g (18 %), F = 224 - 226°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_9H_{10}N_4O_4$ (M = 238,20)

	C %	H %	N %
calculé	45,38	4,23	23,52
35 trouvé	45,15	4,11	23,59

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1625 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 3,3 (3H,s) ; 4,4 (2H,s) ; 4,7 (2H,s) ; 7,9 (1H,s) ; 12,8 (2H,pic

échangeable avec CF_3COOD).

Exemple 25 :

2-(Éthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

a) 6-Amino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one

5 Dans une solution, maintenue à 0°C , de 75,7 g (0,577 mole) de 2-éthoxyacétimide d'éthyle dans 650 ml d'éthanol absolu, on fait barboter un courant d'ammoniac, de façon à en dissoudre 39,1 g (2,30 moles). La solution obtenue est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 jours. L'excès d'ammoniac est ensuite chassé par un courant d'azote. Le milieu réactionnel est additionné de 75,0 g (0,383 mole) de chlorhydrate de (1-éthoxyformimidoyl)acétate d'éthyle (préparé selon J.J. Ursprung, brevet U.S. 3.337.579 ; C.A. 1968, 68, 68986k), puis vers 0°C , de 27,3 g (0,401 mole) d'éthylate de sodium. Après 15 minutes à 0°C , le solide en suspension est éliminé par filtration ; le filtrat est agité pendant 24 heures à température ambiante, puis est porté à reflux pendant 2 heures. Cette solution est concentrée par l'élimination, au moyen d'un

10

15 appareil de Dean-Stark, de 425 ml d'éthanol ; elle est ensuite refroidie vers -20°C . Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'éther éthylique. Le solide obtenu est séché et utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 39,5 g (61 %), F = $224 - 226^\circ\text{C}$. Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'éther isopropylique. F = 228°C .

20 Analyse centésimale : $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 169,18)

	C %	H %	N %
calculé	49,70	6,55	24,84
trouvé	49,90	6,21	24,59

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1610 cm^{-1}

25 R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 4,1 (2H,s) ; 4,9 (1H,s) ; 6,4 (2H,s échangeable avec CF_3COOD) ; 11,2 (1H,s échangeable avec CF_3COOD).

b) 6-Amino-2-(éthoxyméthyl)-5-nitrosopyrimidin-4(3H)-one

On ajoute 17,7 g (0,256 mole) de nitrite de sodium, à une solution de 39,5 g (0,233 mole) de 6-amino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one dans 336 ml (0,336 mole) de soude 1N. Puis entre 0 et 5°C , on ajoute goutte à goutte une solution de 17,9 ml (0,320 mole) d'acide sulfurique 96 % dilués dans 179 ml d'eau. Le précipité formé est isolé par filtration, immédiatement après la fin de l'addition. Le solide obtenu est lavé à l'eau froide, puis à l'éther éthylique. Après séchage, il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 46,2 g (quantitatif), F = $163 - 165^\circ\text{C}$.

30

35 Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans le méthanol. F = $166 - 167^\circ\text{C}$.

Analyse centésimale : $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 198,18)

	C %	H %	N %	
calculé	42,42	5,09	28,27	2 0 1 3 3 2 4
trouvé	42,57	5,08	28,40	

IR : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1660 cm⁻¹

5 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,15 (3H,t) ; 3,55 (2H,q) ; 4,25 (2H,s) ; 9,15 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 11,15 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD) ; 12,15 (1H,pic échangeable avec CF₃COOD).

c) 2-(Éthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

10 Une solution de 19,1 g (0,11 mole) de dithionite de sodium dans 88 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte, à une suspension maintenue à 20°C, de 10,0 g (0,050 mole) de 6-amino-2-(éthoxyméthyl)-5-nitrosopyrimidin-4(3H)-one dans 50 ml d'eau. Après agitation pendant 30 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel, toujours maintenu à 20°C, est additionné de 47,9 g (0,33 mole) d'une solution aqueuse à 40 % de glyoxal. L'agitation est poursuivie pendant 20 heures à température ambiante. La solution obtenue est alors extraite au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans le méthanol en présence de Norit. Rdt : 6,5 g (63 %), F = 168 - 169°C. Le produit est identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 26 :

20 2-(Éthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

a) 5,6-Diamino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one

25 Un mélange de 12,4 g (0,063 mole) de 6-amino-2-(éthoxyméthyl)-5-nitrosopyrimidin-4(3H)-one brute, non lavée à l'eau, et de 1 g de nickel de Raney dans 430 ml de méthanol est introduit dans un autoclave. La pression initiale d'hydrogène est fixée à 75 bars ; l'autoclave est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après dégazage, la partie insoluble est isolée par filtration et lavée au N,N-diméthylformamide. Le filtrat et la solution de lavage rassemblés sont concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau. Rdt : 5,0 g (43 %), F = 173 - 175°C.

30 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,1 (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 4,1 (2H,s) ; 5,9 (5H,pic échangeable avec CF₃COOD).

b) Hémimaléate de 5,6-diamino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one

35 Un mélange de 3,4 g (0,0185 mole) de 5,6-diamino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one, de 4,4 g (0,0379 mole) d'acide maléique, de 300 ml d'éthanol absolu et de 100 ml de méthanol est porté à reflux. La faible partie insoluble est éliminée par filtration à chaud. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration ; il est lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu. Rdt : 2,0 g (45 %), F = 192 -

194°C.

Analyse centésimale : $C_7H_{12}N_4O_2$, 1/2 ($C_4H_4O_4$) (M = 242,235)

	C %	H %	N %
calculé	44,63	5,83	23,13
5 trouvé	44,62	5,73	23,47

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : δ = 1,1 (3H,t) ; 3,45 (2H,q) ; 4,15 (2H,s) ; 6,15 (1H,s).

c) 2-(Éthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one

10 On ajoute 3,5 g (0,024 mole) d'une solution aqueuse à 40 % de glyoxal, à une suspension de 3,7 g (0,020 mole) de 5,6-diamino-2-(éthoxyméthyl)pyrimidin-4(3H)-one dans 30 ml d'eau. Le mélange est porté progressivement à reflux et maintenu ainsi pendant 1 heure. Après addition de Norit*, le reflux est poursuivi pendant encore 10 minutes, puis le milieu réactionnel est filtré. La solution aqueuse obtenue est
15 extraite au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont traités comme dans le paragraphe c de l'exemple 25. Rdt : 2,5 (61 %), F = 168 - 169°C. Le produit est identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

20

25

30

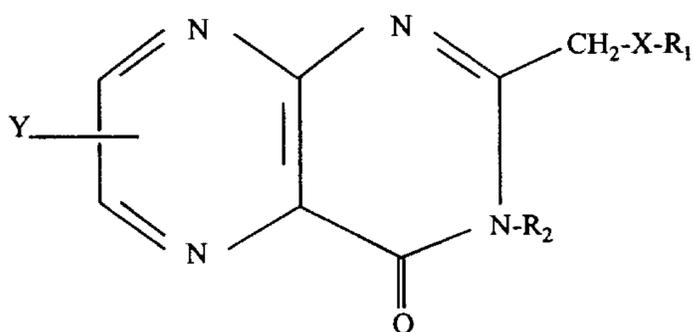
35

* Marque de Commerce

C

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme il suit :

1. Ptéridin-4(3H)-ones caractérisées par la formule



dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué par un ou plusieurs hydrogène, halogène, alcoxy inférieur, alkyle inférieur, hydroxyle ou acétyle, ou non substitué, un radical benzyle, un groupe méthoxyméthyle, un groupe acétyle, un groupe 2-acétoxyéthyle ou un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur; et leurs sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables.

2. Ptéridin-4(3H)-ones selon la revendication 1, caractérisées en ce que R₂ est un radical méthyle.

3. Ptéridin-4(3H)-ones selon la revendication 1, caractérisées en ce que X est un atome d'oxygène, Y est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle en position 7 et R₂ est un atome d'hydrogène; et leurs sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables.

4. Ptéridin-4(3H)-ones selon la revendication 1, caractérisées en ce que R₁ est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical benzyle; et leurs sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables.

5. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(méthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one, et ses sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables.

6. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(éthoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one.

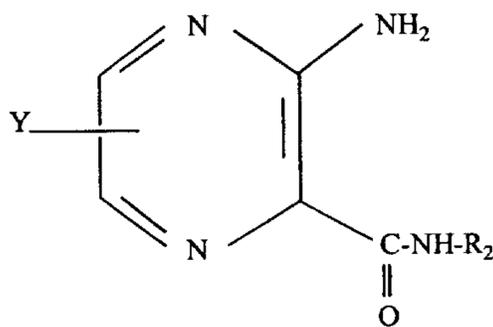
7. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(propoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one.

8. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(phénoxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one.

9. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(benzyloxyméthyl)ptéridin-4(3H)-one.

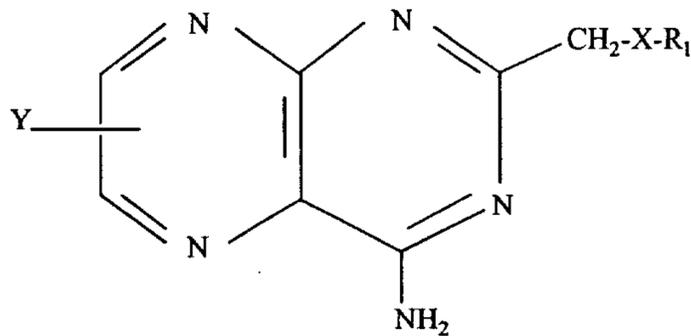
10. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, choisie parmi la 2-(éthoxyméthyl)-7-hydroxyptéridin-4(3H)-one.

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on traite un 3-aminopyrazine-2-carboxamide de formule



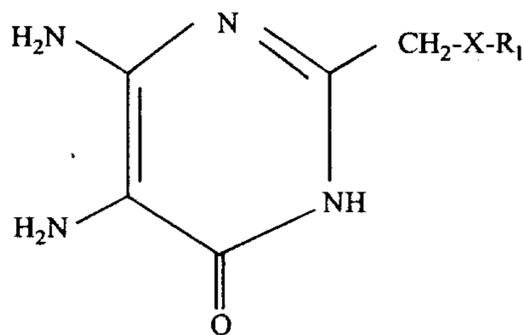
par un orthoester de formule $R_1XCH_2C(OR_3)_3$, X, Y, R_1 et R_2 ayant les significations données dans la revendication 1, R_3 étant un radical alcoyle inférieur.

12. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels R_2 est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on hydrolyse dans l'eau alcaline une 4-aminoptéridine de formule



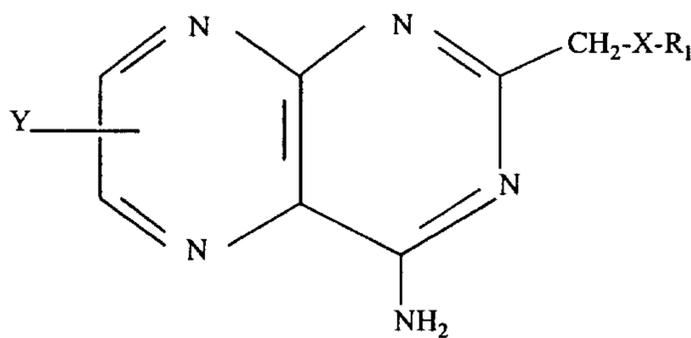
X, Y et R_1 ayant les significations données dans la revendication 1.

13. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels Y et R_2 sont des atomes d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on condense une 5,6-diaminopyrimidin-4(3H)-one de formule



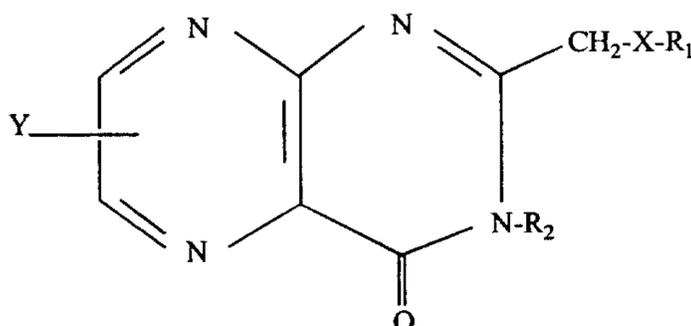
avec le glyoxal, X et R_1 ayant les significations données dans la revendication 1.

14. Produits intermédiaires dans la préparation des composés selon la revendication 1 caractérisés par la formule



X, Y et R_1 ayant les significations données dans la revendication 1.

15. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif une ptéridin-4(3H)-one caractérisée par la formule



dans laquelle X est un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur en position 6 ou un groupe hydroxyle en position 7, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle substitué par un ou plusieurs hydrogène, halogène, alcoxy inférieur, alkyle inférieur, hydroxyle ou acétyle, ou non substitué, un radical benzyle, un groupe méthoxyméthyle, un groupe acétyle, un groupe 2-acétoxyéthyle ou un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, ou l'un de ses sels de métaux alcalins pharmaceutiquement acceptables, ensemble avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce que dans la ptéridin-4(3H)-one, R₂ est un radical méthyle.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'aérosols, comprimés, comprimés dragéifiés, gélules, soluté injectable, pommade, poudre, solution ou suppositoires.

18. Utilisation des ptéridin-4(3H)-ones telles que définies à la revendication 1 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des allergies.

19. Ptéridin-4(3H)-one selon la revendication 1, caractérisée en ce que Y représente méthyle.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce que Y représente méthyle.

