

Síntesis y Propiedades Fisicoquímicas de 1-N-Aminometil Derivados del Alopurinol

SUSANA M. SICARDI, HORACIO N. PAPPÀ y JUAN E. KOCH

Cátedra de Farmacoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA,
Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina

RESUMEN. Fueron sintetizados y estudiados en sus respectivas solubilidad y lipofili-
cidad 1-N-aminometilderivados del Alopurinol(1), utilizando aminas alifáticas, alicíc-
licas y aromáticas, en búsqueda de derivados con mayor absorción por vía oral. To-
dos resultaron ser más solubles que (1) destacándose el 1-N-[4(β-hidroxi-etil)-piperazi-
nol] alopurinol, con una solubilidad molar de $21,6 \times 10^{-2}$. La lipofili-
cidad de (1) en el sistema octanol/agua es de $-0,62$. Si bien todos los derivados resultaron ser más
lipofílicos que (1), no se observa una clara relación entre punto de fusión, solubilidad
y lipofili-
cidad, indicando que pueden estar involucrados factores estéricos de los sus-
tituyentes.

SUMMARY. "Synthesis and Physico Chemical Properties of 1-N-aminomethylated
Allopurinol Derivatives". 1-N-aminomethylated Allopurinol derivatives were prepa-
red using aliphatic, alicyclic and aromatic amines, in an attempt to improve aqueous
solubility and oral absorption. Their physico chemical properties such as solubility
and lipophilicity were determined. All of them have shown a greater solubility and li-
pophilicity in comparison with the parent drug [$S_M = 0.5 \times 10^{-2}$, $\log P$ (oct/w) =
 -0.62] but they were highly unstable to heat. The 1-N-[4-(β-hydroxyethyl) 1-pipe-
razino methyl] allopurinol was the most soluble compound, $S_M = 21.6 \times 10^{-2}$. There
was not a clear relationship between melting point, solubility and lipophilicity indi-
cating that steric factors might be involved.

INTRODUCCION

El Alopurinol*, 1,5-dihidro-4H-pirazo-
lo [3,4-d]pirimidino-4-ona (I) es uno de
los más potentes inhibidores de la xanti-

no oxidasa¹. Esta enzima está involucra-
da en el catabolismo celular de purinas,
oxidando normalmente la hipoxantina
(II) a xantina (III) y a ésta a ácido úrico

* DCI (denominación común internacional)

PALABRAS CLAVE: 1-N-aminometil derivados del Alopurinol; Síntesis; Solubilidad; Coe-
ficiente de Partición; 1-N-pirrolidinometil-; 1-N-dietilaminometil-; 1-N-piperidinometil-;
1-N-morfolinometil-; o- y p-1-N-nitrofenilaminometil-; 1-N-[4(β-hidroxi-etil) 1-piperazi-
nometil]-

KEY WORDS: 1-N-aminomethylated Allopurinol derivatives; Synthesis; Solubility; Parti-
tion Coefficient 1-N-Pyrrolidino methyl-; 1-N-diethylaminomethyl-; 1-N-piperidinome-
thyl-; 1-N-morpholinomethyl-; o- and p-1-N-nitrophenylaminomethyl-; 1-N-[4-(β-hy-
droxyethyl) 1-piperazino methyl]-