

NO 1959

Expediente núm.



247736

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE años, en España

a favor de

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

, de nacionalidad

británica

domiciliado en 183-193 Euston Road, Lon-

don, Inglaterra,

núm.

por:

UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PURINA"

Nº 13000

Agente Sr. ELZABURU

- 2 ABR. 1959

P - 18.012

Case B.92



247736

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
PURINA"

El presente invento se refiere a nuevos derivados de 6-mercaptapurina y a la preparación de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) poseen un elevado índice quemoterapéutico frente a tumores experimentales en animales de laboratorio. Los compuestos inhiben asimismo el desarrollo de determinadas bacterias patógenas, especialmente en presencia de un antagonista del ácido fólico, como la dapsona.

10

(PUR ——— S)<sub>n</sub> HET

(I)



En esta y posteriores fórmulas **247736** PUR es un radical 6-purinilo o 2-amino-6-purinilo y HET es un radical monovalente o bivalente de un sistema heterocíclico anular sin reducir que contenga 1 ó 2 anillos y no más de 10 átomos y unido a cada radical ( PUR — S ) por un átomo de carbono adyacente en el anillo a un átomo de nitrógeno, pudiendo HET, si se desea, llevar uno o más sustituyentes que no tengan entre ellos más de 10 átomos de carbono, siempre que PUR y HET no sean ambos grupos 6-purinilo sin sustituir.

Por ejemplo, HET puede ser un radical 5-imidazolilo, 6-purinilo, 6-piridazinilo, 2-piridilo, 4-piridinilo, 2,4-pirimidinileno, 4,6-pirimidinileno ó 2-quinoleilo y pueden estar sustituidos sobre los átomos de nitrógeno por grupos de alquilo y aralquilo y en los átomos de carbono por átomos de halógeno y grupos amino, hidroxilo y nitro.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan por reacción, con eliminación de halogenuro de hidrógeno, del cloruro, bromuro o yoduro de uno de los radicales PUR y HET con el mercaptano del otro radical. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente de constante dieléctrica elevada, en presencia de un aceptor de protones, a una temperatura que no sobrepase los 130° C. El curso de la reacción puede seguirse separando periódicamente partes alícuotas y examinando sus espectros de absorción ultravioleta, ya que los espectros de los productos obtenidos son muy diferentes de los de los materiales de partida.

Los siguientes ejemplos aclaran el invento.



EJEMPLO 1

247736

5 Una solución de 6-yodopurina (2,5 g) y 4-mercaptopirimidina (1,12 g) en hidróxido sódico 2N (10 ml) se calentó en baño de vapor durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó en un desecador de vacío produciendo la 4-(6-puriniltio)pirimidina, punto de fusión 184-185° C con descomposición. Su espectro de absorción ultravioleta presentaba máximos a 273 y 300 m $\mu$  a pH 1 y a 280 y 305 m $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 2

15 Una solución de 6-yodopurina (4,10 g) y 2-amino-6-mercaptopurina (7,3 g) en hidróxido sódico 2N (60 ml) se trató por el método del ejemplo 1 produciendo 2-amino-6-(6-puriniltio)purina, que no funde a 325° C. Su espectro de absorción ultravioleta presentaba máximas a 270, 302 y 330 m $\mu$  a pH 1 y a 287 y 328 m $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 3

25 Una solución de 6-yodopurina (10 g) y 2-hidroxi-4-mercaptopirimidina (5,12 g) en hidróxido sódico 2N (60 ml) se trató por el método del ejemplo 1 produciendo 2-hidroxi-4-(6-puriniltio)pirimidina. Su espectro de absorción ultravioleta presentaba un máximo a 320 m $\mu$  a pH 1 y a 310 m $\mu$  a pH 11.



EJEMPLO 4

247736

5 Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (3 g) 6-mercap-  
topurina (3 g) y acetato sódico anhidro (1,64 g) en sulfó-  
xido de dimetilo seco (75 ml) se calentó a 125° C durante  
4 horas, con un tubo de desecación en la cabeza del refri-  
gerante. Después de dejarlo estar durante la noche a tempe-  
ratura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua  
10 (300 ml) y se enfrió. Se recogió la 3-cloro-6-(puriniltio)-  
piridazina, se lavó con agua y se secó a temperatura ambien-  
te. Su espectro de absorción en el ultravioleta presentaba  
un máximo a 290 m/ $\mu$  a pH 1 y a 295 m/ $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 5

15 Una mezcla de 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol (5 g),  
6-mercaptopurina anhidra (4,6 g) y acetato sódico anhidro  
(2,5 g) en sulfóxido de dimetilo seco (100 ml) se calentó  
a 100° C durante 7 horas. Después de dejarlo estar durante  
20 la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua  
fria (200 ml) y el precipitado amarillo (7,0 g) de 1-metil-4-  
nitro-5-(6-puriniltio)imidazol se recogió. Después de recris-  
talización de acetona acuosa al 50%, el producto fundió a  
243-244° C con descomposición. Su espectro de absorción ul-  
travioleta presentó un máximo a 280 m/ $\mu$  a pH 1 y a 285 m/ $\mu$  a  
25 pH 11.

EJEMPLO 6

30 Una mezcla de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (3,84 g)



247736

R. 1959

6-mercaptapurina anhidra (6 g) y acetato sódico anhidro (3,3 g) en sulfóxido de dimetilo seco (150 ml) se calentó a 100° C. durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (400 ml) y el precipitado amarillo (5,0 g) de 5-nitro-4,6-bis-(6-puriniltio)pirimidina se recogió. Su espectro de absorción ultravioleta presentó máximos a 260 y 360 m $\mu$  a pH 1 y a 275 y 390 m $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 7

Una mezcla de 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol (5 g), 2-amino-6-mercaptapurina (5 g) y acetato sódico anhidro (2,5 g) en sulfóxido de dimetilo seco (200 ml) se calentó a 110° C. durante 5 horas, se enfrió y se vertió en agua (300 ml). Se recogió el 1-metil-4-nitro-5-(2-amino-6-puriniltio)imidazol (5,8 g), se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente. Se descompuso lentamente por encima de 200° C. Su espectro de absorción ultravioleta presentó un máximo a 320 m $\mu$  a pH 1 y a 315 m $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 8

Una solución de 6-yodopurina (6,6 g) y 2-mercaptoquinoleína (5,3 g) en hidróxido sódico aN (33 ml) se calentó en un baño de vapor durante 24 horas, se enfrió y se neutralizó con ácido acético. Se recogió la 2-(6-puriniltio)quinoleína. Su espectro de absorción en el ultravioleta presentó máximos a 240, 280 y 348 m $\mu$  a pH 1 y a 295 y 325 m $\mu$  a pH 11.



247736

E J E M P L O 9

5 Una solución de 6-yodopurina (5 g) y 2-mercaptopiridina (2,2 g) en hidróxido sódico 2N (20 ml) se trató por el método del ejemplo 1 dando la 2-(6-puriniltio)piridina. Su espectro de adsorción en el ultravioleta presentó máximo a 277 y 312 m $\mu$  a pH 1 y un máximo a 298 m $\mu$  a pH 11.

E J E M P L O 10

10 Una solución de 6-yodopurina (770 mg) y la sal amónica del 4-mercapto-5-nitroimidazol (500 mg) en hidróxido sódico N (6 ml) se calentó en baño de vapor durante 24 horas. Por enfriamiento, precipitó el 4-nitro-5-(6-puriniltio)imidazol en forma de cristales amarillos que se descomponen a 220 $^{\circ}$  C. Su espectro de adsorción en el ultravioleta presentó máximos a 282 y 345 m $\mu$  a pH 1 y a 290 y 388 m $\mu$  a pH 11.

15 Un producto idéntico se preparó del mismo modo a partir de una solución de 4-bromo-5-nitroimidazol (580 mg) y 6-mercaptopurina (500 mg) en hidróxido sódico N (6 ml).

20 Se preparó un producto idéntico del mismo modo a partir de una solución de 6-cloropurina (310 mg) y 4-mercapto-5-nitroimidazol (320 mg) en hidróxido sódico N (4 ml).

E J E M P L O 11

25 Una solución de 4-bromo-5-nitroimidazol (1,75 g) y 2-amino-6-mercaptopurina (1,5 g) en hidróxido sódico 2N (13,5 ml) se calentó en baño de vapor durante 48 horas. Por enfriamiento, precipitó 4-nitro-5-(2-amino-6-puriniltio)imi-

247736 - 2



dazol. Su espectro de adsorción ultravioleta presentó un máximo a 325 m $\mu$  a pH 1 y máximos a 312 y 390 m $\mu$  a pH 11.

EJEMPLO 12

5

El 1-bencil-4-nitro-5-(2-amino-6-puriniltio)imidazol, punto de fusión 249 $^{\circ}$  C con descomposición, se preparó por un método análogo al del ejemplo 7.

EJEMPLO 13

10

El 1-p-nitrobencil-4-nitro-5-(2-amino-6-puriniltio)-imidazol, que se descompone lentamente por encima de 210 $^{\circ}$  C, se preparó por un método análogo al del ejemplo 7.

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el día 11 de Marzo de 1,958, bajo el número 720.560, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

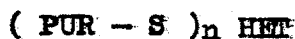
20

NOTA

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25

1 $^{\circ}$ . - Un método para la preparación de compuestos de fórmula (I)



30



# 247736

(en la que n es 1 ó 2, PUR es un radical 6-purinilo o 2-amino-6-purinilo y HET es un radical monovalente o bivalente de un sistema heretocíclico anular sin reducir que contenga 1 ó 2 ciclos y no más de 10 átomos y unido a cada radical ( PUR—S ) por un átomo de carbono adyacente en el ciclo a un átomo de nitrógeno y HET puede llevar, si se desea, uno o más sustituyentes que no tengan entre ellos más de 10 átomos de carbono, siempre que PUR y HET no sean ambos grupos 6-purinilo sin sustituir) mediante la reacción, con eliminación de halogenuros de hidrógeno, del cloruro, bromuro o yoduro de uno de los radicales PUR y HET con el mercaptano del otro radical.

2a. - Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de elevada constante dielectrica en presencia de un aceptor de protones a una temperatura que no sobrepasen los 130° C.

3a. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que HET es un radical 5-imidazolilo, 6-purinilo, 6-piridazinilo, 2-piridilo, 4-pirimidinilo, 2,4-pirimidinileno, 4,6-pirimidinileno ó 2-quinoleilo, y puede estar sustituido en los átomos de nitrógeno por grupos alquilo y aralquilo y en los átomos de carbono por átomos de halógeno y grupos amino hidroxilo y nitro.

4a. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de 1-metil-4-nitro-5-(2-amino-6-puriniltio)-imidazol.

5a. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de 6-(2-amino-

247736



no-6-puriniltio)purina.

6º. - Un método para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se ha descrito aquí esencialmente con referencia a cualquiera de los ejemplos anteriores.

5

7º. - Un método para la preparación de derivados de purina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid, - 2 ABR. 1959

P. A.