

404399

PATENTE DE INVENCION

Case 682/683/706/707/II.

F.C. 4-3-75

Int. Cl.: *C07D*



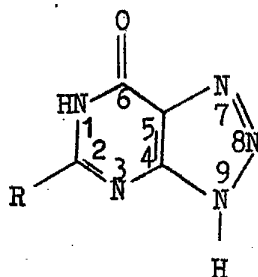
Memoria Descriptiva 404399

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
AZA-8 PURINONAS-6.

Solicitante MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en
Dagenham, Essex, Inglaterra.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevas aza-8 purinonas-6 sustituidas en 2, de fórmula general:



(I)



de sus formas isómeras y de sus formas tautómeras. Estos productos poseen interesantes propiedades farmacológicas en particular del tipo antialérgico.

En esta fórmula R representa:

5. - un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno (preferentemente fluor, cloro, bromo), radicales alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquiniiloxi, alquiloalquiloxi, fenoxi, aralcoxi (en particular fenilalcoxi), alquiltio, nitro,
10. alcanosulfonilo, alcancilo, alquiloxicarbonilo, trifluorometilo, metilendioxi, amino sustituido por uno o dos agrupamientos alquilo o fenilo;
- una cadena alquenoilo o alquiniilo recta o ramificada que comprenda de 2 a 6 átomos de carbono;
15. - un radical cicloalquilo que comprenda de 3 a 8 átomos de carbono;
- un radical alquilo que comprenda de 2 a 10 átomos de carbono, recto o ramificado;
- un radical alquilo recto o ramificado que comprenda de
20. 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales cicloalquilo que comprenda de 3 a 8 átomos de carbono, alquiloxi recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno,
25. radicales alquilo rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono, fenilalcoxi (por ejemplo benciloxi) en el que las porciones alcoxi comprenden de 1 a 6 átomos de carbono.

30. En el presente texto, a menos que no se especi-

40³4399



figue de otro modo:

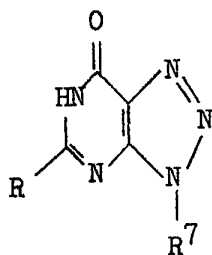
- los radicales alquilo y las porciones alquilo de los agrupamientos fenilalquilo, alquiltio, alcanoilo, alcanosulfonilo, alquiloxicarbonilo presentes como sustituyentes de R, cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- 5. - las porciones de los grupos aralcoxi presentes como sustituyentes de R, cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 2 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectas o ramificadas;
- 10. - las partes alquilo de los grupos alquiloalquilo presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectas o ramificadas;
- 15. - los radicales alquilo presentes como sustituyentes de los grupos cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido comprenden de 1 a 10 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- 20. - los radicales alquinoxiloxi y alquinoxiloxi presentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido comprenden cada uno de 2 a 10 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- los radicales alquilo que sustituyen grupos amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- 25. - los radicales fenoxi presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido y los grupos fenilo que sustituyen al radical amino
- 30.



- presente como sustituyente cuando R representa un radical fenilo o naftilo pueden estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno tales como fluor, cloro, bromo o por una cadena alquilo o alquiloxi que comprenda de
5. 1 a 6 átomos de carbono;
- las porciones arilo (por ejemplo fenilo) de los grupos aralcoxi presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituidos pueden estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, tal como
10. fluor, cloro o bromo, grupos alquilo o alquiloxi rectos o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro.

- Como es bien conocido por la teoría, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras
15. en las que cada uno de los átomos de hidrógeno presentes en posición 1 y 9 pueden estar sustituidos sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno en 1, 3, 7, 8 y 9 ó sobre el oxígeno enlazado al átomo de carbono en posición 6.
- Todas estas formas pueden estar presentes en mayor o menor proporción y estén en equilibrio dinámico la una con
20. la otra. Además en ciertos casos el sustituyente R contribuye a la isomería óptica y a la estereoisomería de los productos. Evidentemente, todas estas formas están comprendidas en el dominio de la presente invención.

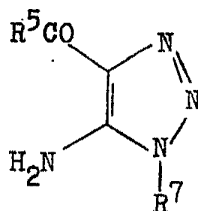
25. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general:



(XX)

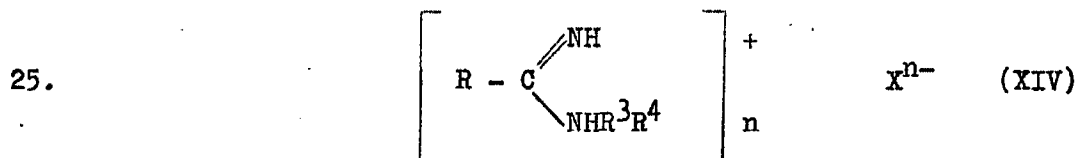


- en la que R se define como precedentemente y R⁷ representa un grupo como se ha descrito en la literatura para la protección del átomo de nitrógeno de un heterociclo (por ejemplo un grupo bencilo, p.toluenosulfonilo o fenacilsulfonilo o uno de estos grupos sustituido por ejemplo por uno o varios radicales alquilo) (de 1 a 6 átomos de carbono) utilizando los métodos conocidos de reemplazamiento de dicho grupo protector R⁷ por un átomo de hidrógeno.
- 5.
10. Preferentemente, R⁷ representa un grupo bencilo que se reemplaza por un átomo de hidrógeno, se preparan así los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (XX) por ejemplo por medio de ácido bromhídrico concentrado en caliente, por medio del sodio en amoníaco líquido o también por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo paladio sobre negro) y en presencia de un ácido fuerte por ejemplo el ácido trifluormetanosulfónico.
- 15.
20. Los compuestos de fórmula (XX) (en la que R y R⁷ se definen como precedentemente), puede prepararse, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula general:



(XXI)

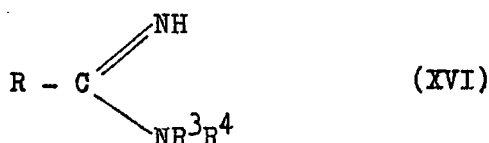
en la que R⁵ y R⁷ se definen como precedentemente, con un compuesto de fórmula general:





- En la que R se define como precedentemente y X^{n-} representa el anión de un ácido fuerte (por ejemplo el ácido clorhídrico) siendo n la basicidad de este ácido, y R^3 y R^4 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente metilo a temperatura elevada preferentemente entre 150 y 250°C en presencia de una base preferentemente el acetato de sodio, ventajosamente en presencia de un disolvente conveniente tal como el polietilenglicol 200 de forma semejante a la descrita por B.R. Baker y J.A. Kozma [J. Med. Chem. 11, 656 (1968)].

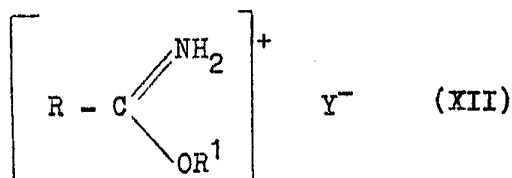
- Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general H_nX (en la que X y n se definen como precedentemente) sobre un compuesto de fórmula general:



en la que R, R^3 y R^4 se definen como precedentemente. Estos pueden prepararse a su vez haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que R^3 y R^4 se definen como precedentemente, con un compuesto de fórmula general:



en la que R se define como precedentemente, Y representa



- un anión conveniente (por ejemplo un cloruro, borofluoruro o fluorsulfonato) y R^1 representa un radical alquilo, preferentemente metilo o etilo, a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C y ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico conveniente, preferentemente un alcohol inferior (por ejemplo el etanol).
- 5.

- Los compuestos de fórmula (XII) en la que R y R^1 se definen como anteriormente (pero preferentemente no representan un grupo fenilo sustituido en 2 ó en 6 ni un grupo naftil-1 ni un grupo naftil-2 sustituido en posición 1 ó 3) e Y^- representa un ion cloruro pueden prepararse por acción de una solución anhidra de gas clorhídrico en un alcohol que corresponde a la fórmula R^1OH , sobre un compuesto de fórmula RCN (XI) (estando definido R como precedentemente).
- 10.
- 15.

- Los compuestos de fórmula (XII) en la que R y R^1 se definen como precedentemente e Y^- es un ion borofluoruro o fluorsulfonato pueden prepararse por reacción del borofluoruro de trialquiloxonio y de un fluorsulfonato de alquilo respectivamente (en el que el o los grupos alquilo son grupos R^1) con compuestos de fórmula general:
- 20.



- (estando definido R como precedentemente) en un disolvente conveniente (por ejemplo el cloruro de metileno anhidro), preferentemente a la temperatura ambiente o en su proximidad.
- 25.

- Los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse según los métodos descritos por J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956)] y A. Albert
- 30.



[J. Chem. Soc. 2379 (1969) 97.

5. Los compuestos de fórmula (XX) en la que R está enlazado en posición 2 al ciclo azapurinona por un átomo de carbono que no comprende átomos de hidrógeno, estando representado dicho sustituyente R por el símbolo R^6 , pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



10. en la que R^7 se define como precedentemente con un compuesto de fórmula general:



15. en la que R^1 y R^6 se definen como precedentemente, en caliente, preferentemente entre 100 y 200°C en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como el xileno en presencia de un ácido por ejemplo el ácido paratoluenosulfónico o de un ácido de Lewis por ejemplo el trifluoruro de boro.

20. Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a su vez según L.C. Rinzema, J. Stoffelsma y J.F. Arens [Rec. Trav. Chim., 78, 354 (1959)7.

Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse según J.R.E. Hoover y A.R. Day (op. cit.).

25. Los compuestos de fórmula (XX) en la que R^7 se define como precedentemente y R representa el símbolo R^6 tal como se ha definido precedentemente, pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula (XXII) en la que R^7 se define como precedentemente, con

404399 - 9 -



un compuesto de fórmula general:

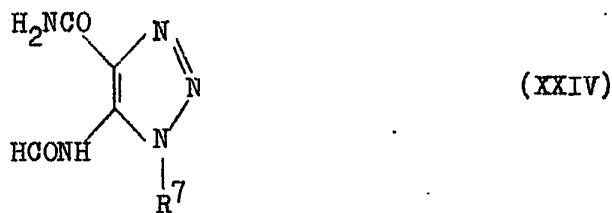


5. en la que R^6 se define como precedentemente y Z representa un átomo de halógeno, en caliente, preferentemente entre 50 y 150°C en presencia de una base (por ejemplo el terc-butilato potásico (en un disolvente conveniente) por ejemplo el terc-butanol anhidro).

10. Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse igualmente por reacción de un compuesto de fórmula general:



15. en la que R y Z se definen como precedentemente bien con un compuesto de fórmula (XXII) en la que R^7 se define como precedentemente, preferentemente entre 10 y 30°C en presencia de un catalizador conveniente, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado o piridina anhidra; bien con un compuesto de fórmula general:



20. en la que R^7 se define como precedentemente, preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C en presencia de una base (por ejemplo la sosa) en un disolvente conveniente (por ejemplo el agua), seguido de la ciclación del producto acilado obtenido, por calentamiento preferentemente entre 50° y 150°C en presencia de un
25. ácido o preferentemente de una base (por ejemplo un hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio) en un disolvente conveniente (por ejemplo el etanol)



acuoso o el agua) o en presencia de un alcoholato sódico o potásico (preferentemente el metilato o el etilato) en un alcohol anhidro (preferentemente metanol o etanol).

5. Los compuestos⁸ de fórmula (XXIV) pueden prepararse según A. Albert [*J. Chem. Soc.* 152 (1969) 67].

10. Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse igualmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI) (en la que R⁷ se define como precedentemente) con un compuesto de fórmula (XII) en la que R, R¹ e Y⁻ se definen como precedentemente, en caliente, preferentemente entre 50° y 200°C en un disolvente conveniente (por ejemplo el etanol anhidro) eventualmente en presencia de una base conveniente (por ejemplo el etilato sódico).

15. Los productos de fórmula (I) poseen propiedades farmacológicas interesantes que las hacen útiles en particular para el tratamiento de las afecciones respiratorias producidas por la interacción de los anticuerpos de los tejidos con antígenos específicos, tales como la astemia bronquial.
- 20.

25. En los ensayos farmacológicos los compuestos de fórmula (I) suprimen las reacciones anafilácticas cutáneas pasivas (PCA) que resultan de la combinación de las reagininas tisulares con los antígenos apropiados (denominada combinación reaginina alargeno). Los ensayos se conducen de forma absolutamente semejante a la descrita por Ogilvie [*Nature* (Londres) 204, 91-92 (1964); *Immunology* 12, 112-131 (1967)]7.

30. En el método utilizado para los ensayos se recogen los sueros de ratas infestadas por larvas de un nemátodo



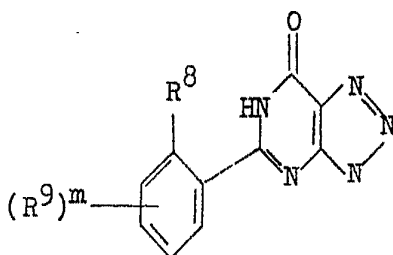
parásito: *Nippostrongylus brasiliensis*. Como consecuencia de esta infestación se forman reaginas en el caso del mamífero huésped que se encuentran en los sueros de estos animales.

5. Otras ratas, no infestadas, reciben inyecciones intradérmicas de diluciones apropiadas de estos sueros y 48 horas más tarde se les administra por vía intravenosa el alargeno al mismo tiempo que azul Evans!

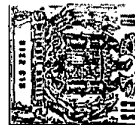
10. El alargeno consiste en el fluido sobrenadante después de centrifugación de un homogenato de gusanos de *Nippostrongylus brasiliensis* adultos macerados en la solución de Tyrode. Las zonas donde se producen reacciones de anafilaxis pasiva cutánea (PCA) se reconocen por una efusión de azul Evans a partir del sistema circulatorio en estas zonas como consecuencia de la elevación de la permeabilidad capilar provocada por la emisión de sustancias biológicamente activas a partir de las células donde se forma una combinación reaginina-alargeno.

15. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa a las ratas, inmediatamente antes de la inyección del alargeno a dosis que van de 0,01 a 20 mg/kg o administrados oralmente 45 minutos antes a dosis de 0,5 a 200 mg/kg evitan el desarrollo de la reacción.

20. Una clase preferida de productos de fórmula (I) puede representarse por la fórmula general:



(XXVII)



- en la que R^8 representa un radical hidroxilo, un radical alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoilo que comprenda de 2 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un radical aralcoxi (por ejemplo fenilalcoxi) en el que la porción alcoxi comprende de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser recta o ramificada, por ejemplo un radical benciloxi; R^9 representa un átomo de fluor, cloro, bromo, un radical trifluorometilo, hidroxilo, nitro, alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, aralcoxi, por ejemplo fenilalcoxi en el que la porción alcoxi recta o ramificada comprende de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo benciloxi) y m representa 0, 1 ó 2, siendo los átomos o radicales representados por el símbolo R^9 idénticos o diferentes mientras que m representa 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como compuestos preferidos de fórmula (XXVII) se pueden citar los:

20. Aza-8 (hidroxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (etoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (isopropoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-butoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (sec-butoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
25. Aza-8 (iso-butoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-pentiloxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (isopentiloxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (terc-butil-5 metoxilo-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-hexiloxilo-2 fenil)-2 purinona-6
30. Aza-8 (benciloxilo-2 fenil)-2 purinona-6



- Aza-8 (hidroxi-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 purinona-6
 5. Aza-8 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-5
 Aza-8 (dihidroxi-2,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metoxi-2 metil-5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metoxi-2 nitro-5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metoxi-2 dinitro-3,5 fenil)-2 purinona-6
 10. Aza-8 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metoxi-2 dimetil-3,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (aliloxi-2 fenil)-2 purinona-6

y más especialmente los:

- Aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6
 15. Aza-8 (propoxi-2 fenil)-2 purinona-6

Como otros productos de fórmula (I) preferidos, se pueden citar además los:

- Aza-8 (fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-hexiloxi-3 fenil)-2 purinona-6
 20. Aza-8 (trifluormetil-3 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metil-3 fenil)-2 purinona-6

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

EJEMPLO 1

25. Se disuelven 3,5 g de aza-8 bencil-9 (metoxi-2 etil) purinona-6 en 70 ml de amoníaco líquido redestilado. Se añaden 0,55 g de sodio en porciones bajo agitación al reflujo. Se mantiene al reflujo durante 30 minutos más, se quita el condensador, se añade un exceso de
 30. cloruro amónico y se deja evaporar el amoníaco. Se disuel-



- ve el residuo en agua, se ajusta a pH 5 por adición con ácido clorhídrico 2N y se extrae en continuo durante una noche con acetato de etilo. Se elimina el extracto, se ajusta el pH de la capa acuosa a 3 con ácido clorhídrico 2N y se extrae de nuevo en continuo con acetato de etilo durante una noche. Se evapora bajo vacío. Se obtiene un residuo oleaginoso que cristaliza lentamente. Se recrystaliza el sólido obtenido en una mezcla de acetato de etilo, éter dietílico. Se obtienen 0,6 g de
5. aza-8 (metoxi-2 etil)-2 purinona-6 que funde a 128-131°C.
10. La aza-8 bencil-9 (metoxi-2 etil)-2 purinona-6 se ha preparado como sigue:
- Se suspenden agitando 2,17 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 en 5 ml de cloruro de metoxi-3 propionilo. Se refrigera sobre hielo y se añaden gota a gota 0,7 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agita una noche, se deja volver a la temperatura ambiente y se vierte en un exceso de agua helada. Se obtiene una goma que se extrae con cloruro de metileno. Se
15. seca el extracto sobre sulfato de magnesio y se le evapora. Se obtienen 2,1 g de goma amarilla. Se disuelve esta goma en 21 ml de etanol y se añaden 21 ml de carbonato sódico 2N.
20. Se calienta la mezcla al reflujo durante 20 horas, se evapora a sequedad, se trata por 20 ml de agua y se elimina por filtración un poco de insoluble. Se lleva el filtrado a pH 4 por ácido clorhídrico concentrado y se recoge por filtración el sólido resultante (1,06 g). Se le recrystaliza en etanol y se obtienen
25. 0,71 g de aza-8 bencil-9 (metoxi-2 etil)-2 purinona-6
- 30.



que funde a 181-183°C.

EJEMPLO 2

5. Se añaden 1,7 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 a 40 ml de amoniaco líquido redestilado con agitación al reflujo. Se añaden 0,26 g de sodio en porciones y se agita la mezcla al reflujo durante 30 minutos. Se retira el refrigerante y se añade con precauciones un exceso de cloruro amónico y se deja evaporar el amoniaco. Se extrae el residuo con agua fría, se filtra
10. el extracto y se le acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración el precipitado sólido constituido por 0,5 g de aza-8 fenil-2 purinona-6 que funde a 266°C (desc.).

15. La aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 utilizada como producto de partida se ha preparado según uno de los procedimientos siguientes:

Procedimiento a

20. Se mantiene al reflujo durante 29 horas 1,0 g de benzamido-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, 5 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y 5 ml de etanol. Se refrigera sobre hielo, se acidifica con ácido sulfúrico 2N y se agita a 0°C durante 20 minutos. Se recoge el sólido por filtración, se le lava con agua y se le hace hervir con etanol. Se obtienen
25. 0,45 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 270-271°C.

El benzamido-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 se ha preparado a su vez como sigue:

30. Se disuelven 40 g de bencil-1 carbamoil-4 formamido-5 triazol-1,2,3 preparado según A. Albert *J. Chem.*



- Soc. 152 (1969-C)7 en 156 ml de sosa 2N. Se añaden en porciones alternadas en 2 horas, 24 ml de cloruro de benzoilo y 140 ml de sosa 2N, bajo agitación vigorosa refrigerando con hielo. Se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado, se refrigera de nuevo con hielo y se recoge el precipitado sólido. Se le disuelve en 208 ml de sosa 2N y se agita la solución a 0°C mientras que se añaden en porciones alternadas, en 45 minutos, 57 ml de cloruro de benzoilo y 331 ml de sosa 2N.
- 5.
10. Se agita durante 60 minutos a 0°C y se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado manteniendo la temperatura a 0°C. Se recoge el sólido por filtración y se le lava sucesivamente con agua, con éter dietílico y a continuación con agua. Se seca el sólido obtenido y se le recristaliza en etanol. Se obtienen 23,1 g de benzamido-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 que funde a 191-192°C.
- 15.

Procedimiento b

- Se mantiene al reflujo durante 20 horas 1 g de benzamido-5 benzoilcarbamoil-4 bencil-1 triazol-1,2,3, 5 ml de carbonato sódico 2N y 5 ml de etanol. Se refrigera sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se agita a 0°C durante 20 minutos. Se recoge por filtración un sólido que se lava con agua y se disuelve en el mínimo de dimetilformamida caliente. Se filtra, se diluye con etanol y se refrigera a 0°C. Se recogen por filtración 0,15 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 274-276°C (desc.).
- 20.
- 25.

- El benzamido-5 benzoilcarbamoil-4 bencil-1 triazol-1,2,3 utilizado como producto de partida se ha
- 30.



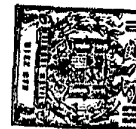
preparado como sigue:

- Se añaden gota a gota, en medio anhidro, 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión agitada helada de 2,17 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-
5. -1,2,3 preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956) en 24 ml de cloruro de benzoilo. Se agita una noche a temperatura ambiente. Se forma una solución clara que se vierte en agua helada. Se recoge por filtración el precipitado formado que se
10. lava bien con agua y con éter dietílico. Se obtienen 1,8 g de benzamido-5 benzoil carbamoil-4 bencil-1 triazol-1,2,3 que funde a 171-173°C, suficientemente puro como para ser utilizado tal cual. Una parte recristalizada en etanol da un producto que funde a 182-186°C.
15. Procedimiento c
- Se añaden gota a gota 34,8 ml de cloruro de benzoilo, en medio anhidro, a una solución refrigerada agitada de 32,55 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, en 225 ml de piridina anhidra. Se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, se filtra y se vierte en un gran volumen de agua fría. Se forma un precipitado que se solidifica en reposo. Se le recoge por filtración, se le lava bien con agua y se obtienen 56 g
20. de una mezcla de los derivados mono- y di-benzoil- de amino-5 bencil-4 carbamoil-1,2,3 triazol: 0,8 g de este
25. producto se mezclan con 10 ml de una solución de sosa al 10 %, 10 ml de etanol y se calienta al reflujo durante 20 horas. Se decanta la solución para separarla de un poco de producto insoluble, se refrigera sobre hielo
30. y se acidifica con ácido clorhídrico 2N. Se recoge el



- sólido por filtración, se le lava con agua y se agita a temperatura ambiente durante 2 h 1/2 con una solución diluida de bicarbonato sódico. Se recoge por filtración el sólido no disuelto y se obtienen 0,12 g de aza-8
5. bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 261-264°C.
- Una porción de la mezcla de los derivados mono- y di-benzoil del amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 preparado precedentemente se trata por cromatografía. Se separa así el amino-5 benzoilcar-
10. bamoil-4 bencil-1 triazol-1,2,3 que funde aproximadamente a 160-170°C y que refunde a 233-235°C, el benzamido-5 benzoilcarbamoil-4 bencil-1 triazol-1,2,3 funde a 187-189°C y el amino-5 (N-N-dibenzoilcarbamoil)-4 bencil-1 triazol-1,2,3 funde a 196-203°C (desc.).
15. Procedimiento d
- Se calientan a 200°C durante 3 horas 2,5 g de amino-5 bencil-1 metilcarbamoil-4 triazol-1,2,3, 2,5 g de clorhidrato de benzamidina y 3,2 g de acetato sódico anhidro. Se refrigera y se extrae 4 veces por cada vez
20. 25 ml de una solución caliente de amoníaco al 15 %. Se reúnen los extractos, se les refrigera y se recoge por filtración el sólido que se separa. Se le hace hervir con etanol, se filtra en caliente y se obtienen 0,17 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 269-
25. 271°C (desc.).
- El amino-5 bencil-1 metilcarbamoil-4 triazol-1,2,3 utilizado como producto de partida se ha preparado según A. Albert [J. Chem. Soc. 2379 (1969-G)] o también de la forma siguiente:
30. Se añaden 214 ml de cianoacetato de etilo a

404399 19 -



una solución de 46 g de sodio en 1.600 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente. Se refrigera a 4°C la solución agitada al baño de hielo y se añaden 300 ml de una solución al 33.% en peso de metilamina en 300 ml de etanol anhidro.

5.

La temperatura asciende a 15°C. Se agita la solución, se refrigera con baño de hielo durante 3 horas, se elimina el baño de hielo y se añaden 248 ml de bencilazida, preparada según T. Curtins y G. Ehrhart [Ber. 55,

10.

1559 (1922)]. Se calienta la solución al reflujo durante 90 minutos y se deja reposar una noche a 0°C. Se obtienen 371,5 g de amino-5 bencil-1 metilcarbamoil-4 triazol-1,2,3 que funde a 151-153°C.

EJEMPLO 3

15.

Se añaden al reflujo 1,7 g de aza-8 bencil-9 isobutil-2 purinona-6 a 40 ml de amoniaco líquido redestilado. Se añaden 0,28 g de sodio en porciones agitando y se agita al reflujo durante 30 minutos. Se retira el refrigerante, se añade con precauciones un exceso de cloruro amónico y se deja evaporar el amoniaco.

20.

Se extrae el residuo con agua fría y se elimina por filtración un insoluble. Se lleva el filtrado a pH 5 por medio de ácido clorhídrico y se extrae en continuo con acetato de etilo durante una noche. Se evapora el extracto a sequedad y se recristaliza el residuo sólido en una mezcla acetona-éter de petróleo (fracción 60-80°C). Se obtienen 0,58 g de aza-8 isobutil-2 purinona-6 que funde a 223-224°C (deso.).

25.

30.

La aza-8 bencil-9 isobutil-2 purinona-6 utilizada como producto de partida se ha preparado según uno



de los procedimientos siguientes:

- a) Se calientan al reflujo durante 20 horas 8 g de bencil-1 isovaleramido-5 isovalerilcarbamoil-4 triazol-1,2,3, 50 ml de una solución 2N de carbonato sódico y 20 ml de etanol. Se refrigera la mezcla sobre hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 2N. Se agita la suspensión resultante a 0°C durante 20 minutos.
5. Se recoge por filtración el sólido formado, se le lava con agua y se le recrystaliza en acetato de etilo. Se obtienen 3,45 g de aza-8 bencil-9 isobutil-2 purinona-6 que funde a 164-166°C.
- Se recoge por filtración el sólido formado, se le lava con agua y se le recrystaliza en acetato de etilo. Se obtienen 3,45 g de aza-8 bencil-9 isobutil-2 purinona-6 que funde a 164-166°C.
- El bencil-1 isovaleramido-5 isovalerilcarbamoil-4 triazol-1,2,3 se ha preparado como sigue:
- Se añaden gota a gota en medio anhidro 7,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión helada agitada de 10,85 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 preparada según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956)] en 50 ml de cloruro de isovalerilo y se agita una noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución resultante en agua helada, se recoge por filtración el precipitado formado, se agita bien con agua y se filtra de nuevo. Se secan los precipitados obtenidos y se obtienen 16,4 g de bencil-1 isovaleramido-5 isovalerilcarbamoil-4 triazol-1,2,3 que funde a 125-128°C. Una parte recrystalizada en éter di-isopropílico funde a 130-131°C.
15. Se añaden gota a gota en medio anhidro 10 ml de cloruro de isovalerilo a una suspensión agitada helada de 8,68 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem.*
20. Se añaden gota a gota en medio anhidro 10 ml de cloruro de isovalerilo a una suspensión agitada helada de 8,68 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem.*
25. Se añaden gota a gota en medio anhidro 10 ml de cloruro de isovalerilo a una suspensión agitada helada de 8,68 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem.*
30. Se añaden gota a gota en medio anhidro 10 ml de cloruro de isovalerilo a una suspensión agitada helada de 8,68 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem.*



- Soc. 78, 5832 (1956) en 80 ml de piridina anhidra. Se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 2 días y se vierte en agua helada. Se recoge por filtración el sólido gomoso formado y se le seca. Se obtienen 8,41 g de una mezcla de los derivados mono y di-isovaleril del amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3.

- 3 gramos de esta mezcla se calientan al reflujo durante 22 horas con 20 ml de una solución 2N de carbonato sódico y 7 ml de etanol. Se refrigera a 0°C, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se agita a 0°C durante 30 minutos.

- Se recoge por filtración el sólido formado, se le lava con agua y se le recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 0,87 g de aza-8 bencil-9 isobutil-2 purinona-6 que funde a 166-168°C.

- Una parte de la mezcla de los derivados mono y di-isovaleril del amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 mencionados precedentemente se ha tratado por cromatografía. Se separa en bencil-1 carbamoil-4 isovaleramido-5 triazol-1,2,3 (hemihidrato) que funde a 181-182°C; amino-5 bencil-1 isovalerilcarbamoil-4 triazol-1,2,3 (hemihidrato) que funde a 138-150°C y una mezcla sensiblemente a partes iguales de amino-5 bencil-1 (N-N-diisovaleril-carbamoil)-4 triazol-1,2,3 y bencil-1 carbamoil-4 (N-N-di-isovaleril-amino)-5 triazol-1,2,3 que funde a 142-146°C.

EJEMPLO 4

- Se calienta en tubo sellado a 120°C durante 17 horas una solución de 0,5 g de aza-8 bencil-9 fenil-2



- purinona-6 (preparada como en el ejemplo 2) en ácido bromhídrico acuoso al 48 % en peso. Se refrigera, se vierte el producto de la reacción en agua y se filtra. Se extrae en continuo el filtrado durante 20 horas con acetato de etilo, a continuación se evapora a sequedad el extracto orgánico. Se tritura el residuo con isopropanol y se filtra la mezcla. Se evapora el filtrado a sequedad y se recristaliza el residuo en agua. Se obtienen 0,01 g de aza-8 fenil-2 purinona-6 que funde a 260-262°C (desc.). Su espectro infra-rojo es idéntico al de la aza-8 fenil-2 purinona-6 preparada según el ejemplo 2.

EJEMPLO 5

- Se agita durante 6 h 1/2 a temperatura ambiente una solución de 0,51 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 en 50 ml de ácido trifluormetanosulfónico bajo hidrógeno (4,9 kg/cm²) en presencia de 0,51 g de paladio sobre carbón al 5 % como catalizador. Se vierte la mezcla cuidadosamente sobre 500 ml de agua helada, se elimina el catalizador por filtración y se extrae con etanol en un Soxhlet. Se filtra la solución etanólica para eliminar un poco de impureza sólida y se evapora el filtrado. Se obtiene un residuo viscoso que se tritura con agua. Se ajusta el pH 6 de la suspensión acuosa con sosa, se recoge el sólido por filtración y se le lava con agua.
- Se extrae el sólido con un poco de isopropanol hirviendo, se deja refrigerar la mezcla y se recoge por filtración el sólido obtenido. Se evapora el filtrado y se obtienen 0,021 g de aza-8 fenil-2 purinona-6 que funde a 257°C (desc.) cuyo espectro infra-rojo es idéntico-



co al de la aza-8 fenil-2 purinona-6 preparada según el ejemplo 2.

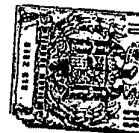
5. La aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 utilizada como producto de partida se ha preparado según uno de los procedimientos siguientes:

Procedimiento a

10. Se calientan 0,26 g de ácido p.toluenosulfónico monohidratado en 25 ml de xileno al reflujo durante aproximadamente 1 hora utilizando una trampa de Dean y Stark que contiene un tamiz molecular (Linde tipo 13 X) en el colector con el fin de eliminar el agua. Se añaden 0,65 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 después, 8 minutos más tarde, una solución de 0,75 g de tri-tioorto-benzoato de trietilo en 5 ml de xileno anhidro. Se calienta al reflujo durante 6 horas más. Se refrigera la mezcla reaccional, se la diluye con 120 ml de éter de petróleo (fracción 60-80°C) y se recoge por filtración el precipitado sólido pardo fuerte formado. Se agita el sólido durante 2 horas a temperatura ambiente con una solución diluida de sosa. Se forma una suspensión amarillo claro.
15. Se acidifica la suspensión con ácido clorhídrico y se agita bien. Se recoge por filtración un sólido que se lava sucesivamente con agua, isopropanol y éter. Se obtienen 0,68 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 266-268°C.
20. Se forma una suspensión amarillo claro. Se acidifica la suspensión con ácido clorhídrico y se agita bien. Se recoge por filtración un sólido que se lava sucesivamente con agua, isopropanol y éter. Se obtienen 0,68 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 266-268°C.
25. funde a 266-268°C.

Procedimiento b

30. Se calienta a 200°C una mezcla de 1,36 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, 1,01 g de clorhidrato de benzamidina y 1,2 g de acetato sódico fundido hasta cese del desprendimiento de amoníaco. Se



- obtiene un sólido (A) que se refrigera y se extrae con una solución acuosa de amoniaco al 15 % caliente. Se filtra en caliente y se refrigera. Se recogen por filtración 0,12 g de producto bruto. Se extrae de nuevo el sólido (A)
5. con 60 ml de una solución acuosa de amoniaco al 15 %, se filtra en caliente y se ajusta el pH del filtrado a 7,5 por medio de ácido clorhídrico. Se recogen por filtración aún 0,15 g de producto bruto. Se reúnen los productos brutos y se les recristaliza en etanol. Se obtienen 0,02 g
10. de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 269-271°C (desc.).

Procedimiento c

- Se añaden 0,95 g de benzotricloruro a 1,0 g de amino-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3, 1,7 g de terciobutilato potásico y 20 ml de terc-butanol seco y se calienta al reflujo durante 14 horas. Se evapora la mezcla a sequedad y se la extrae sucesivamente agitando por 10 ml de sosa 2N, 50 ml de sosa N durante 4 horas y 50 ml de agua durante 2 horas. Se acidifican los extractos con ácido clorhídrico concentrado, se filtra y se obtienen respectivamente 0,05, 0,12 y 0,2 g de producto bruto. Se reúnen los productos brutos y se les recristaliza en etanol. Se obtienen 0,12 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 261-264°C (desc.).

25. Procedimiento d

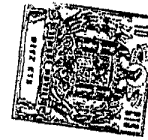
- Se calientan al reflujo durante 3 horas 0,51 g de benzamido-5 bencil-1 carbamoil-4 triazol-1,2,3 con 20 ml de triclorobenceno anhidro y 0,027 g de ácido p.toluenosulfónico anhidro. Se añade éter de petróleo (fracción 60-80°C) a la solución refrigerada. Precipita
- 30.



un sólido pardo pálido que se recoge por filtración y se tritura con isopropanol. Se recoge por filtración el sólido restante y se le disuelve en sosa diluida. Se filtra la solución y se la acidifica con ácido clorhídrico. Se recoge por filtración el precipitado formado y se le recristaliza en etanol (con paso sobre carbón). Se obtienen 0,013 g de aza-8 bencil-9 fenil-2 purinona-6 que funde a 266-268°C.

De forma análoga se pueden preparar los:

10. Aza-8 (metoxi-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 272-273°C (desc.),
Aza-8 (metoxi-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 272°C (desc.),
Aza-8 (tolil-2)-2 purinona-6 que funde a 263-265°C,
15. Aza-8 (tolil-3)-2 purinona-6 que funde a 280-281°C (que contiene 0,25 moles de agua),
Aza-8 (tolil-4)-2 purinona-6 que funde a 285-287°C,
Aza-8 (cloro-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 268-270°C,
Aza-8 (cloro-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 294°C
20. (desc.),
Aza-8 (bromo-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 247-250°C,
Aza-8 (fluor-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 251-252°C,
Aza-8 (etoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 216-218°C (desc.),
25. Aza-8 (propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 238-240°C,
Aza-8 (isopropoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 218-219°C (desc.),
Aza-8 (butoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 188-190°C,
Aza-8 (isobutoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 226-
30. 227°C (desc.),



- Aza-8 (sec-butoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 205-208°C (desc.),
- Aza-8 (pentiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 175-176°C,
5. Aza-8 (isopentiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 186-188°C (desc.),
- Aza-8 (hexiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 130-132°C,
- Aza-8 (hexiloxi-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 220-221°C,
10. Aza-8 (hexiloxi-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 225°C,
- Aza-8 (etoxietoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 162-164°C,
- Aza-8 (metilmercapto-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 223-226°C (monohidrato),
15. Aza-8 (metilmercapto-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 278,5-280°C (que contiene 0,75 moles de agua)
- Aza-8 (fenoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 224-227°C,
20. Aza-8 $\left[\text{(metoxi-4 fenoxi)-2 fenil} \right]$ -2 purinona-6 que funde a 249-250°C (monohidrato),
- Aza-8 (metanosulfonil-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 274-275°C (desc.),
- Aza-8 (metanosulfonil-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 310-315°C (desc.),
25. Aza-8 (butanosulfonil-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 282°C (desc.),
- Aza-8 (trifluormetil-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 268°C (desc.),
30. Aza-8 (dimetoxi-2,3 fenil)-2 purinona-6 que funde a



- 252-254°C (desc.),
- Aza-8 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 257-258°C (desc.),
5. Aza-8 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 252-255°C (desc.),
- Aza-8 (dimetoxi-2,6 fenil)-2 purinona-6 que funde a 274-276°C (desc.),
- Aza-8 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 299-300°C (desc.),
10. Aza-8 (dimetoxi-3,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 270-272°C (desc.),
- Aza-8 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 221-223°C,
- Aza-8 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 269-271°C (desc.),
15. Aza-8 (naftil-1)-2 purinona-6 que funde a 272-274°C,
- Aza-8 (naftil-2)-2 purinona-6 que funde a 300°C (desc.),
- Aza-8 (nitro-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 160-165°C,
- Aza-8 (metoxi-2 nitro-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 260-261°C (desc.),
20. Aza-8 (metoxi-2 metil-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 248-249°C (desc.),
- Aza-8 (metoxi-2 metil-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 230-232°C (desc.),
25. Aza-8 (metoxi-2 dimetil-3,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 223-224°C (desc.),
- Aza-8 (terc-butil-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 260-262°C (desc.),
- Aza-8 isopropil-2 purinona-6 que funde a 255-256°C (desc.),
30. Aza-8 ciclohexil-2 purinona-6 que funde a 239-241°C,



- Aza-8 (difenil-1,1 etil)-2 purinona-6 que funde a 267,5-269°C,
- Aza-8 butil-2 purinona-6 que no funde por debajo de 340°C (sal sódica),
5. Aza-8 (etoxi-2 etil-2) purinona-6 que funde a 191-194°C (desc.) (sal de etilendiamina),
- Aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 239°C (desc.),
10. Aza-8 (dimetilamino-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 250-251°C (desc.),
- Aza-8 (dimetilamino-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 273-275°C (desc.),
- Aza-8 (deciloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 113-115°C,
15. Aza-8 (dicloro-3,5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 211-213°C (desc.),
- Aza-8 ciclohexilmetil-2 purinona-6 que funde a 198-199°C (acetato)
- Aza-8 (metil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 235-236°C (desc.).
- 20.

Como se ha dicho, los compuestos de fórmula (I) son activos farmacológicamente. Son interesantes en particular como inhibidores de la hidrólisis de la adenosina monofosfato-3',5' cíclica (AMP cíclica) en adenosina-5' monofosfato por la nucleotido fosfodiesterasa cíclica microsomal en el pulmón humano.

25.

En un ensayo conducido de una forma esencialmente similar a la descrita por G. Brooker, L.J. Thomas y M.M. Appleman [*Biochemistry* 7, (12) 4177 (1968)], el

30. ³H-adenosina-5' monofosfato obtenido por acción de micro-



- somas del tejido pulmonar humano a partir de ^3H -AMP cíclica se ha transformado en ^3H -adenosina y fosfato por medio de la 5'-nucleotidasa. Se emplea la resina intercambiadora de anión Dowex 2-X8 para absorber la ^3H -AMP cíclica no transformada lo que detiene la reacción enzimática y se mide la ^3H -adenosina en solución por medio de un contador de escintilación.
- 5.

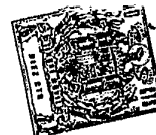
- En el método utilizado, una mezcla de 0,20 ml de microsomas preparados a partir de tejido pulmonar humano macroscopicamente normal tomado por operación quirúrgica, 10^{-7} M de ^3H -AMP cíclica, 5 mM de sulfato de magnesio, 0,1 mg de 5'-nucleotidasa y el compuesto de fórmula (I) a ensayar contenido en 0,1 M de tampón a pH 7,5 al clorhidrato de metil trishidroximetilamonio se incubaba 15 minutos a 37°C . Se detiene la reacción enzimática por adición de 0,5 g de resina Dowex 2-X8 y se añaden 10 ml de un líquido de escintilación (solución al 0,5 % de difenil-2,5 oxazol en una mezcla de Triton X-100 y de tolueno) y se miden las escintilaciones producidas por el tritio (^3H). Se repite la operación con diversas concentraciones de los productos de fórmula (I) a ensayar y se compara el resultado al obtenido en ausencia de productos de fórmula (I).
- 10.
- 15.
- 20.

- Los productos de fórmula (I) producen una inhibición del 50 % de la hidrólisis causada por la fosfodiesterasa a concentraciones del orden de $5 \cdot 10^{-6}$ a $5 \cdot 10^{-3}$ M.
- 25.

N O T A

=====

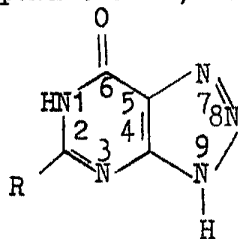
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
- 30.



indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cuatro solicitudes de patente presentadas en Inglaterra con los

5. nos. y fechas siguientes: 59552/70 de 15 de diciembre de 1970, 59556/70 de 15 de diciembre de 1970, 49756/71 de 26 de octubre de 1971 y 53457/71 de 17 de noviembre de 1971; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
10. constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AZA-8 PURINONAS-6; caracterizándose por lo siguiente:

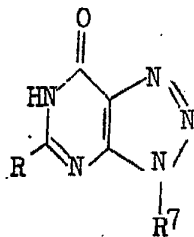
15. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de aza-8 purinonas-6, de fórmula general:



- en la que R representa: un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alquinoxiloxi, alquiloxialquiloxi, fenoxi, aralcoxi, alquiltio, alquenciloxi, nitro, alcanosulfonilo, alcancilo, alquiloxicarbonilo, trifluorometilo, metilendioxo, amino sustituido por uno o dos grupos alquilo o fenilo; una cadena alquencilo o alquencilo recta o ramificada que contiene de
20. 2 a 6 átomos de carbono; un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono; un radical alquilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, recto o ramificado; un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de
- 25.



- carbono sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales cicloalquilo que comprenden de 3 a 8 átomos de carbono, alquiloxi recto o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno, alquilo recto o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, grupos fenilalcoxi en los que las porciones alcoxi contienen de 1 a 6 átomos de carbono; sus isómeros y sus formas tautómeras, caracterizado porque se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula general:



- en la que R se define como precedentemente y R^7 representa un grupo protector de un átomo de nitrógeno de un heterociclo, un reactivo capaz de reemplazar en un heterociclo un grupo protector de un átomo de nitrógeno por un átomo de hidrógeno.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo protector a reemplazar es un grupo bencilo.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el reactivo, reemplazante del grupo bencilo protector del átomo de nitrógeno, se elige de entre sodio en amoniaco líquido, ácido bromhídrico acuoso o hidrógeno y ácido trifluormetanosulfónico.

- 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de aza-8 purinonas-6, tal y como queda sustancialmente

404399

- 32 -



descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

30 JUN. 1972

5.

MAY & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

R. B. Firmado J. Suarez Diaz

J. Suarez Diaz

