

404400

PATENTE DE INVENCION

Case 682/683/706/707/III.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____



Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

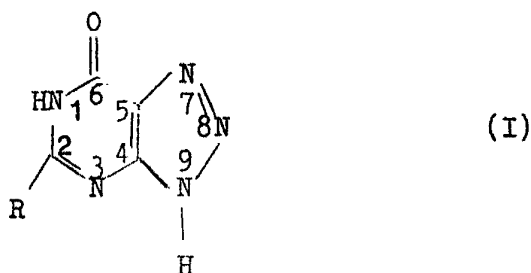
Int. Cl.²: C07D11P61K

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevas aza-8 purinonas-6 sustituidas en 2, que poseen interesantes propiedades farmacológicas, en particular del tipo antialérgicas.

5. Constituyen el objeto de la invención las aza-8



purinonas-6 sustituidas en 2, de fórmula general:



sus formas isómeras, sus formas tautómeras y sus sales con una base farmacéuticamente aceptable.

5. En esta fórmula R representa:
- un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno (preferentemente fluor, cloro, bromo), radicales alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxi alquiloxi, fenoxi, aralcoxi (en particular fenilalquiloxi), alquilitio, nitro, alcanosulfonilo, alcanoil, alquiloxicarbonilo, trifluorometilo, metilendioxi, amino sustituido por uno o dos agrupamientos alquilo o fenilo;
 - una cadena alquenilo o alquinilo recta o ramificada que comprenda de 2 a 6 átomos de carbono;
 - 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 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, radicales alquilo rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6

404400

- 3 -



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.

5. En el presente texto, a menos que no se especifique de otro modo:
- los radicales alquilo y las porciones alquilo de los agrupamientos fenilalquilo, alquiltio, aralcoxi, alcanonilo, alcanosulfonilo, alquiloxicarbonilo presentes como
10. sustituyentes de R, cuando R represente un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- las partes alquilo de los grupos alquiloalquilo presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 1 a 6
15. átomos de carbono y pueden ser rectas o ramificadas;
- los radicales alquiloxi presentes como sustituyentes de los grupos cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido comprenden de 1 a 10 átomos de carbono y
20. pueden ser rectos o ramificados;
- los radicales alquenoiloxi y alquinoiloxi 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;
25. - 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;
- los radicales fenoxi presentes como sustituyentes
30. cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustitui-



dos y los grupos fenilo que sustituyen al radical amino 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 1 a 6 átomos de carbono;

5. - 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 fluor, cloro o bromo, grupos alquilo o alquiloxi rectos o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro.

10. Como es bien conocido por la teoría, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras 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.

15. Todas estas formas pueden estar presentes en mayor o menor proporción y están en equilibrio dinámico la una con 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.

20. El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



R^3 y R^4 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo,

Z representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro,

5. Y^- representa un anión tal como cloruro, borofluoruro o fluorsulfonato,

X^{n-} representa el anión de un ácido fuerte por ejemplo el ácido clorhídrico,

siendo n la basicidad de este ácido.

10. Cuando R^5 representa un radical amino, la reacción con el compuesto de fórmula general:



se efectúa preferentemente entre 10° y 30°C en presencia de un catalizador conveniente, por ejemplo el ácido sulfúrico concentrado o la piridina anhidra seguido de la ciclación del producto acilado resultante, preferentemente

15. por calentamiento entre 50° y 150°C en presencia de un ácido o preferentemente una base (por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico) en un disolvente conveniente (por ejemplo el etanol acuoso o el agua);

la reacción con el compuesto de fórmula general:



se efectúa en caliente, preferentemente entre 50° y 150°C en presencia de una base tal como el terciobutanolato potásico en un disolvente apropiado tal como el terc.butanol

25. anhidro;

la reacción con el compuesto de fórmula general:



se efectúa en caliente preferentemente entre 100° y 200°C

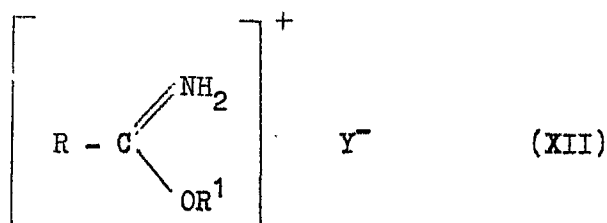
404400

- 7 -



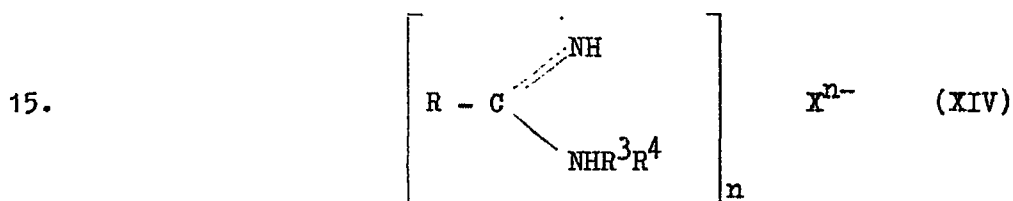
en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como el xileno en presencia de un ácido tal como el ácido p.toluenosulfónico o un ácido de Lewis, por ejemplo el trifluoruro de boro.

5. Cuando R⁵ representa un radical hidroxilo, alquilo, alquilamino o dialquilamino, la reacción con el compuesto de fórmula general:



10. se efectúa en caliente, preferentemente entre 50° y 200°C en un disolvente conveniente, por ejemplo en etanol anhidro o en dimetilformamida anhidra, eventualmente en presencia de una base conveniente, por ejemplo el etilato sódico;

y la reacción con el compuesto de fórmula general:

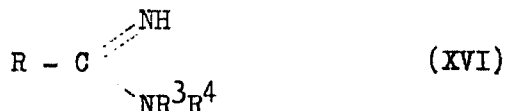


- se efectúa a temperatura elevada, preferentemente entre 150° y 250°C en presencia de una base preferentemente el acetato sódico, ventajosamente en presencia de un disolvente conveniente tal como el polietilenglicol 200 de forma semejante a la descrita por B.R. Baker y J.A. Kozma [*J. Med. Chem.* 11, 656 (1968)].

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse



se 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:



5. en la que R, R³ y R⁴ se definen como precedentemente. Estos pueden prepararse a su vez haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



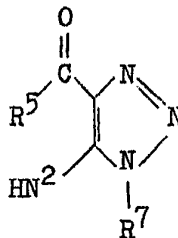
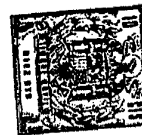
10. en la que R³ y R⁴ se definen como precedentemente, con un compuesto de fórmula (XII) (en la que R, R¹ e Y se definen como precedentemente), a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C y ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico conveniente, preferentemente un alcohol inferior (por ejemplo el etanol).

15. Los compuestos de fórmula (XV) en la que R⁵ representa un grupo amino (es decir el amino-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3) o un grupo hidroxilo o alquiloxi, pueden prepararse según respectivamente J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5832 (1956) y A. Albert [*J. Chem. Soc.* 2076 (1969) *C7*].

20. Los compuestos de fórmula (XV) en la que R⁵ representa un grupo alquilamino o dialquilamino, pueden prepararse por ejemplo a partir de los compuestos de fórmula (XV) en la que R⁵ representa un radical alquiloxi por reacción con la amina conveniente, preferentemente en presencia de una base (tal como el etilato sódico) en etanol. También se les puede preparar por desbencilación de compuestos de fórmula:

404400

- 9 -



(XXI)

en la que R^5 representa un radical alquilamino o dialquilamino y R^7 representa un grupo bencilo por ejemplo por medio del amoniaco líquido.

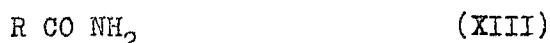
5. Los compuestos de fórmula general (XXI) pueden prepararse según los métodos descritos por J. R. E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956)] y A. Albert [*J. Chem. Soc.* 2379 (1969) c].

10. Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a su vez por acción de una solución anhidra de gas clorhídrico en un alcohol correspondiente de fórmula R^1OH , sobre un compuesto de fórmula:



estando definido R como precedentemente.

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 puede prepararse por reacción del borofluoruro de trialquiloxonio y de un fluorosulfonato de alquilo respectivamente (en el que el o los grupos alquilo son grupos R^1) con compuestos de fórmula general:



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



alrededores.

Los compuestos de fórmula (XIX) mencionados precedentemente, pueden prepararse según L. C. Rinzema, J. Stoffelsma y J.F. Arens [*Rec. Trav. Chem.* 78, 354 (1959)].

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

- En el método utilizado para los ensayos se recogen los sueros de ratas infestadas por larvas de un nematodo parásito: *Nippostrongylus brasiliensis*.
15. Como consecuencia de esta infestación se forman reaginas en el caso del mamífero huésped que se encuentran en los sueros de estos animales.

- Otras ratas, no infestadas, reciben inyecciones intradérmicas de diluciones apropiadas de estos sueros y
20. 48 horas más tarde se les administra por vía intravenosa el alargeno al mismo tiempo que azul Evans'.

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

404400

- 11 -



cias biologicamente activas a partir de las células donde se forma una combinación reaginina-alargeno.

5. 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.

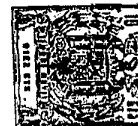
Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

10. EJEMPLO 1

- Se mantiene al reflujo durante 3 h 1/2 1,04 g de ácido p.toluenosulfónico en 80 ml de xileno utilizando un separador de Dean y Stark para eliminar cualquier traza de agua. Se añaden 1,52 g de amino-5 carbamoil-4-1H triazol-1,2,3 y a continuación 3 ml de tritioortobenzoato de trietilo. Se mantiene el reflujo durante aún 5 h 1/2. Se refrigera, se extrae con sosa 2N y se separa la capa acuosa que se acidifica con ácido clorhídrico acuoso. Se separan 0,9 g de un sólido pardo fuerte que se recoge por filtración y a continuación se extrae con isopropanol hirviendo. Por refrigeración del extracto isopropanólico se forman cristales pardo claros que, tras disolución en isopropanol, tratamiento con carbón y recristalización dan 0,12 g de aza-8 fenil-2 purinona-6, cristales amarillo claro que funde a 278°C (desc.).
- 15.
- 20.
- 25.

El amino-5 carbamoil-4-1H triazol-1,2,3 utilizado como producto de partida se ha preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day [*J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 5832 (1956)].

30. El tritioortobenzoato de trietilo se ha preparado según L.C. Rinzema, J. Stoffelsma y J.F. Arens



Rec. Trav. Chim. 78, 354 (1959)7.

EJEMPLO 2

- Se calientan una noche al reflujo 0,7 g de amino-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3, 1,5 ml de tri-
5. tiortobenzoato de trietilo, 0,38 g de eterato de tri-
fluoruro de boro en 25 ml de xileno anhidro, se refri-
gera y se extrae con sosa 2N. Se separa la capa acuosa,
se la trata con carbón adsorbente y se calienta. Se eli-
mina el carbón por filtración y se acidifica el filtrado
10. con ácido clorhídrico acuoso. Precipitan 0,2 g de aza-8
fenil-2 purinona-6 que funde a 273° (desc.).

EJEMPLO 3

- Se calientan a 190°C durante 24 horas 0,8 g de
amino-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3, 1,0 g de clor-
15. hidrato de benzamidina y 1,2 g de acetato sódico anhidro.
Se refrigera y se recoge la mezcla por 20 ml de litina 2N.
Se elimina por filtración el insoluble y se ajusta el pH
del filtrado a 4 por adición de ácido clorhídrico concen-
trado y se deja reposar a 0°C durante 2 horas. Se recoge
20. por filtración el precipitado sólido (0,46 g), se le la-
va con agua y se le recristaliza en etanol. Se obtienen
0,17 g de aza-8 fenil-2 purinona-6 que funde a 283°C
(desc.).

EJEMPLO 4

25. Se agita durante 15 h 1/2 en 15 ml de una so-
lución acuosa N de carbonato sódico al reflujo, 0,5 g de
benzamido-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3. Se deja re-
frigerar y se acidifica con ácido clorhídrico, se reco-
gen por filtración 0,08 g de producto sólido. Por reposo
30. se depositan en el filtrado aún 0,15 g de sólido que se

404400

- 13 -



recogen por filtración. Se purifican los sólidos por cromatografía y se obtienen 0,045 g de aza-8 fenil-2 purina-6 que funde a 258°C (desc.).

5. El benzamido-5 carbamoil-4 1H triazol-1,2,3 utilizado como producto de partida se ha preparado según uno de los procedimientos siguientes:

Procedimiento a

10. Se añaden alternativamente, en porciones en 25 minutos 3,26 ml de cloruro de benzoilo y 8 ml de sosa 4N a una solución helada vigorosamente agitada de 1,27 g de amino-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3, preparado según J.R.E. Hoover y A.R. Day *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956) en 15 ml de sosa 4N. Se extrae con éter dietílico, se refrigera la capa acuosa y se la acidifica con
15. ácido clorhídrico concentrado. Se forma un precipitado blanco que se recoge por filtración y se lava bien con agua. Se agita este producto bruto con éter dietílico y se le purifica por disolución en una solución acuosa diluida de sosa y reprecipitación por adición de ácido
20. clorhídrico concentrado. Se recoge el sólido por filtración, se le lava con agua y se le seca. Se obtienen 0,085 g de benzamido-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3 que funde a 299°C (desc.).

Procedimiento b

25. Se añaden gota a gota bajo agitación en medio anhidro, 28 ml de cloruro de benzoilo a una suspensión helada de 15,24 g de amino-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3 en 240 ml de piridina anhidra. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 40 horas. Se vierte la
30. mezcla en 1.200 ml de agua fría y se recoge por filtra-



- ción el sólido y se le lava bien con agua. Se calienta este sólido bruto con un gran volumen de etanol hirviendo y se recoge por filtración en caliente el producto sólido. Se obtienen 20,4 g de benzamido-5 carbamoil-4-1-H triazol-1,2,3 que funde a 301°C (desc.).
- 5.

Procedimiento c

- Se añaden gota a gota en medio anhidro, 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión agitada helada de 1,27 g de amino-5 carbamoil-4-1H triazol-1,2,3 en 15 ml de cloruro de benzoilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua helada, se forma un precipitado gomoso. Se decanta la solución acuosa y se tritura cuidadosamente el residuo gomoso con éter. Se recoge por filtración el sólido restante, se le lava bien con éter y se obtienen 2,26 g de benzamido-5 carbamoil-4-1H triazol-1,2,3 que funde a 280°C (desc.). Una parte calentada en etanol hirviendo recogida por filtración en caliente da un producto que funde a 306°C (desc.).
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 5

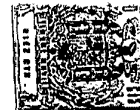
- Se mantiene al reflujo bajo agitación durante 5 minutos una solución de 0,87 g de ácido p.toluenosulfónico monohidratado en 150 ml de xileno, se elimina el agua por destilación azeotrópica de una parte del xileno (aproximadamente 25 ml). Se añaden 1,27 g de amino-5 carbamoil-4-1H triazol-1,2,3, preparado según Hoover y A.R. Day [*J. Am. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956)]. Tras 5 minutos de reflujo se destila aún una parte del xileno (25 ml aproximadamente). Se añaden entonces 3,02 g de metoxi-2 tritioortobenzoato de tritilo y se mantiene
- 25.
- 30.

404400 - 15 -



- al reflujo durante 5 horas la solución agitada. Se deja reposar una noche a temperatura ambiente. Se recoge el sólido por filtración. Se refrigera el filtrado y se diluye con éter de petróleo (fracción 60-80°C). Se obtiene aún sólido.
5. Se reúnen los sólidos y se les extrae 3 veces por 25 ml de etanol hirviente. Se reúnen los extractos etanólicos y se les evapora a sequedad. Se trata 2 veces el producto obtenido con carbón en etanol hirviendo. Se filtra y se evapora el filtrado a sequedad. Se disuelve el sólido en sosa diluida y se acidifica la solución con ácido clorhídrico. Se recoge el precipitado sólido y se le recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0,065 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 241°C (desc.). Su espectro infra-rojo es idéntico al del aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 preparada según el ejemplo 1.
10. El metoxi-2 tritioortobenzoato de trietilo se ha preparado como sigue:
15. Se añaden gota a gota, en medio anhidro, bajo agitación 93,1 ml de etilmercaptan a 87,5 g de cloruro de cinc anhidro en polvo. Se agita la mezcla al reflujo durante 30 minutos. Se retira el baño de calefacción y se añaden gota a gota en 35 minutos, 35,7 g de cloruro de metoxi-2 benzoilo, preparado según J.R. Crowlde, E.R. Osgood y J.G. Gaylard [Rec. Trav. Chim. 73, 559 (1954)].
20. Se agita a 60° durante 5 horas, se refrigera y se vierte la mezcla en un exceso de sosa 4N. Se agita vigorosamente durante 15 minutos, se diluye con agua y se extrae 2 veces por 400 ml de éter dietílico. Se reúnen los extractos acéreos, se les seca sobre sulfato de magnesio y se
- 25.
- 30.

POOR
QUALITY



les evapora a sequedad. Se destila el aceite residual bajo presión reducida, en atmósfera de nitrógeno seco, en un aparato de destilación que se ha enjuagado con una solución de sosa 2N y secado sin eliminación de la base adherente. Se obtienen 8,3 g de metoxi-2 tritioorto-benzoato de trietilo que hierve a 143-148°C bajo 0,3 mm de mercurio.

5.

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 263-269°C,
 Aza-8 (tolil-3)-2 purinona-6 que funde a 280-281°C (que contiene 0,25 moles de agua),
 15. 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 (desc.),
 Aza-8 (bromo-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 247-250°C,
 20. 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.),
 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.),
 25. 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 226-227°C (desc.),
 Aza-8 (sec.butoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 205-206°C (desc.),
 30.

POOR
QUALITY

404400

- 17 -



- Aza-8 (pentiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 175-176°C (desc.),
- Aza-8 (isopentiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 186-188°C (desc.),
5. 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,
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,
10. Aza-8 (metilmercapto-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 223-226°C (monohidrato),
Aza-8 (metilmercapto-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 278-280°C (que contiene 0,75 moles de agua),
Aza-8 (fenoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 224-227°C,
15. Aza-8 [(metoxi-4 fenoxi)-2 fenil]-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.),
20. Aza-8 (metanosulfonil-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 310-315°C (desc.),
Aza-8 (butanosulfonil-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 282°C (desc.),
Aza-8 (trifluometil-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 268°C (desc.),
25. 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.),
30. Aza-8 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a

POOR
QUALITY



- 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.),
5. 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,
10. Aza-8 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 269-271°C (desc.),
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,
15. Aza-8 (metoxi-2 nitro-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 260-261°C (desc.),
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.),
20. 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.),
25. Aza-8 isopropil-2 purinona-6 que funde a 255-256°C (desc.),
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
30. (sal sódica),

404400

- 19 -



- Aza-8 (etoxi-2 etil)-2 purinona-6 que funde a 191-194°C
(desc.) (sal de etilendiamina),
- Aza-8 (benciloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 240-
242°C (desc.),
5. Aza-8 (benciloxi-4 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde
a 242-244°C,
- Aza-8 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde
a 258-260°C,
- Aza-8 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a
10. 212-214°C,
- Aza-8 (bencil-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 272-274°C
(desc.),
- Aza-8 bencil-2 purinona-6 que funde a 236°C (desc.),
- Aza-8 (fenil-2 etil)-2 purinona-6 que funde a 275-277°C
(desc.),
15. Aza-8 (fenil-3 propil)-2 purinona-6 que funde a 197-199°C
(desc.) (que contiene 0,1 moles de etanol),
- Aza-8 isobutil-2 purinona-6 que funde a 225-230°C,
- Aza-8 bencil-3 fenil purinona-6 que funde a 249-251°C
20. (desc.),
- Aza-8 (metoxi-2 etil)-2 purinona-6 que funde a 128-131°C,
- Aza-8 (aliloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 173-175°C,
- Aza-8 (deciloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 113-115°C,
- Aza-8 (dicloro-3,5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde
25. 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.).
30. Como se ha dicho, los compuestos de fórmula (I)



son activos farmacológicamente. En particular son interesantes como inhibidores de la hidrólisis de la adenosina monofosfato-3',5'cíclica (AMP cíclica) en adenosina-5' monofosfato por la nucleotido fosfodiesterasa cíclica microosomal en el pulmón humano.

5. En un ensayo conducido de forma esencialmente similar a la descrita por G. Brooker, L.J. Thomas y M.M. Appleman [Biochemistry 7, (12) 4177 (1968)], el ^3H -adenosina-5' monofosfato obtenido por acción de microsomas del tejido pulmonar humano a partir de ^3H -AMP cíclica se transforma en ^3H - adenosina y fosfato por medio de la 5'-nucleotidasa. Se emplea la resina intercambiadora de aniones 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 escintilaciones.

10. En el método utilizado, una mezcla de 0,20 ml de microsomas preparadas a partir de tejido pulmonar humano macroscópicamente 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 compuesto de fórmula (I) a ensayar contenido en 0,1 M de tampón a pH 7,5 al clorhidrato de metil trishidroximetilamonio se incuba 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
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



se compara el resultado al obtenido en ausencia de productos de fórmula (I).

5. 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.

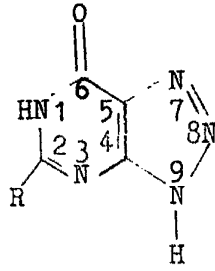
10. Los productos de fórmula (I) se utilizan normalmente en forma de composiciones farmacéuticas, especialmente en forma de aerosoles autopropulsivos. Estos están acondicionados preferentemente en bombas provistas de válvulas dosificadoras.

N O T A

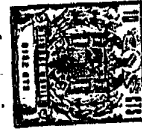
=====

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente 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 Francia con los nos. y fechas: 59552/70 de 15 de diciembre de 1.970, 59556/70 de 15 de diciembre de 1.970, 49756/71 de 26 de octubre de 1.971 y 53.457/71 de 17 de noviembre de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita
20. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE AZA-8 PURINONAS-6; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

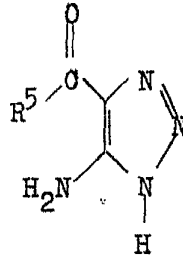
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de aza-8 purinonas-6, de fórmula general:



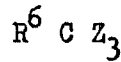
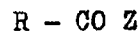
- sus isómeros, formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de los mismos; fórmula en la que R representa un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno (preferentemente fluor, cloro, bromo), radicales alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloalquilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloalquilo, fenoxi, aralcoxi (en particular fenilalquilo), alquiltio, nitro, alcanosulfonilo, alcanilo, alquiloalquilo, trifluorometilo, metilendioxi, amino sustituido por uno o dos agrupamientos alquilo o fenilo; una cadena alquenilo o alquinilo recta o ramificada que comprenda de 2 a 6 átomos de carbono; 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 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, radicales alquilo recto o ramificado 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, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

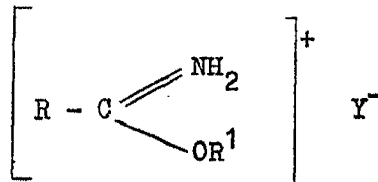


5. en la que R^5 representa un radical hidroxilo, alquiloxi, amino o dialquilamino con, cuando R^5 representa un radical amino, un compuesto de fórmula general:



10. $R^6 C (S R^1)_3$

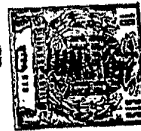
y cuando R^5 representa un radical hidroxilo, alquiloxi, alquilamino, amino o dialquilamino, con un compuesto de fórmula general:



15. $R - C \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NHR}^3 R^4 \end{array} \right]^+ X^{n-}$

aislándose el producto obtenido; en las fórmulas precedentes: R se define como anteriormente, R^6 representa un radical R cuyo átomo de carbono que se enlaza en posición 2 al núcleo de la azapurinona no comprende átomo de





- hidrógeno, R_1 representa un radical alquilo, preferentemente metilo o etilo, R^3 y R^4 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo,
5. Z representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro, Y^- representa un anión tal como cloruro, borofluoruro o fluorsulfonato, X^{n-} representa el anión de un ácido fuerte tal como el ácido clorhídrico, siendo n la basicidad de dicho ácido.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de aza-8 purinonas-6, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 30 JUN. 1972

MAY & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmador: Suarez Diaz

León Suarez

(Handwritten mark)