

404401

PATENTE DE INVENCION

Case 682/683/706/707/IV.

404401

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



Memoria Descriptiva

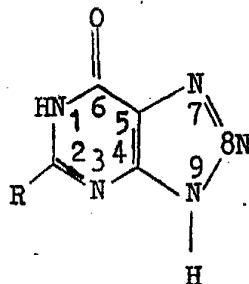
sobre:

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

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

Int. Cl.²: C07D 11A 61K

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de las sales, con una base farmacéuticamente aceptables, de las aza-8 purinonas-6 sustituidas, de fórmula general:



5.

(I)

404401

- 2 -



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 hidroxil, alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloalquiloxi, fenoxi, aralcoxi (en particular fenilalquiloxi), alquiltio, hidroxialquilo, nitro, alcanosulfonilo, alcanilo, alquiloalcoxycarbonilo, trifluorometilo, metilendioxo, amino, amino sustituido por uno o dos agrupamientos alquilo, fenilo, alcanilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo);
10. - 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;
20. - un radical alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales hidroxilo, 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 átomos de carbono, alquiloxi rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono,
25. hidroxil, fenilalcoxi (por ejemplo benciloxi) en el que
- 30.

404401

- 3 -



las porciones alcoxi comprenden de 1 a 6 átomos de carbono.

En el presente texto, a menos que no se especifique de otro modo:

5. - los radicales alquilo y las porciones alquilo de los agrupamientos fenilalquilo, alquiltio, aralcoxi, alcanoililo, alcanosulfonilo, hidroxialquilo, alquiloxicarbonilo presentes como 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;
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 alquilo y alquilo 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 y alcanoililo que sustituyen grupos amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido y las porciones alcano de los radicales alcano sulfonilo, sustituidas de los 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;
30. - los radicales alquilo y alcanoililo 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 cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituidos 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,
- 10.
- grupos nitro;
- 15.
- los grupos areno (por ejemplo benceno) de los grupos arenosulfonilo que sustituyen a los grupos amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo pueden estar sustituidos por uno o varios radicales alquilo rectos o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo).
- 20.
- 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 representados en posición 1 y 9 pueden estar sustituidos sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno en 1, 3, 7, 8 y 9 o sobre el oxígeno enlazado al átomo de carbono en posición 6. Todas estas formas pueden estar presentes en mayor o menor proporción y están en equilibrio dinámico
- 25.
- la una con la otra. Además en ciertos casos el sustitua-
- 30.

404401

- 5 -



yente 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.

5. Por sales de una base farmacéuticamente aceptable, se entienden las sales cuyos cationes son suficientemente inofensivos para un organismo cuando se les utiliza a las dosis terapéuticas para que el efecto benéfico de los productos de fórmula general (I) no esté viciado por efectos secundarios imputables a estos cationes. Como sales farmacéuticamente aceptables se pueden citar las sales de los metales alcalinos (por ejemplo sodio y potasio) las sales de amonio, y las sales de las aminas conocidas por ser farmacéuticamente aceptables por ejemplo
10. etilendiamina, colina, dietanolamina, trietanolamina, octadecilamina, (dihidroxi-3,4 fenil)-1 isopropilamino-2 etanol, de dietilamina, de trietilamina, de amino-2
15. hidroximetil-2 propanodiol-1,3.

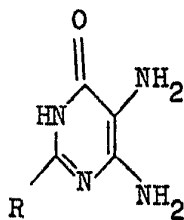
- Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con la base apropiada, tal como una de las bases mencionadas precedentemente, con o sin disolvente, por ejemplo en caliente, seguido preferentemente de una recristalización de la sal en un disolvente conveniente por ejemplo
20. un disolvente acuoso (tal como el agua).
- 25.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como sigue:

Se hace reaccionar, sobre un compuesto de fórmula general:

404401

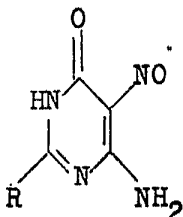
- 6 -



(II)

- en la que R se define como anteriormente, una fuente de ácido nitroso, por ejemplo un nitrito alcalino (tal como el nitrito sódico o potásico) con un ácido, por ejemplo una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico que constituye preferentemente el medio reaccional, a una temperatura próxima a la ambiente o inferior por ejemplo entre 0° y 30°C.

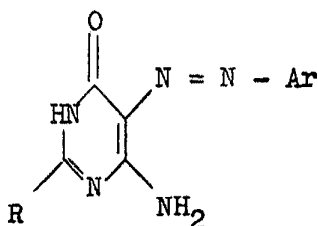
- Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por ejemplo por reducción de un compuesto de fórmula general:



(III)

- (en la que R se define como anteriormente). La reducción se efectúa por medio de un reductor conveniente (por ejemplo el ditionito sódico) en agua o en un alcohol inferior acuoso tal como el etanol acuoso eventualmente en presencia de una base tal como la trietilamina.

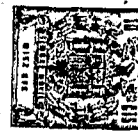
- También se pueden preparar los productos de fórmula (II) por la reducción de un compuesto de fórmula general:



(IV)

404401

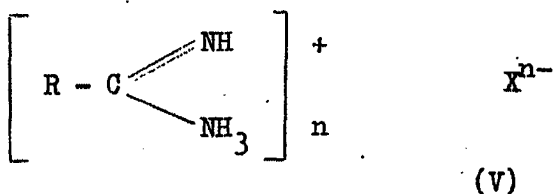
- 7 -



- en la que R se define como precedentemente y Ar representa un radical arilo (por ejemplo fenilo) el cual puede estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo, alquiloxi (de 1 a 6 átomos de carbono), nitro. La reducción se efectúa por medio de un reductor conveniente tal como el ditionito sódico en agua o en un alcohol inferior acuoso, por ejemplo el etanol acuoso.
- 5.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula general:

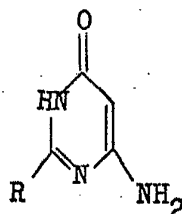
10.



- en la que R se define como anteriormente y X^{n-} representa el anión de un ácido fuerte (por ejemplo el ácido clorhídrico) y n es la basicidad de este ácido, con un α -oximinocianoacetato de alquilo (por ejemplo el α -oximinocianoacetato de etilo) en presencia de un alcoholato inferior de un metal alcalino en un alcohol inferior, por ejemplo el etilato sódico en etanol, preferentemente en caliente, ventajosamente al reflujo.
- 15.

20.

También se pueden preparar los compuestos de fórmula (III) por nitrosación de un compuesto de fórmula general:



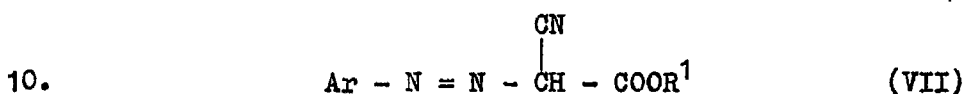
(VI)



en la que R se define como precedentemente con una fuente de ácido nitroso por ejemplo un nitrito alcalino (tal como nitrito sódico o potásico) con un ácido, por ejemplo una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico que sirve preferentemente como medio reaccional.

5.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (V) (en la que R, X y n se definen como precedentemente) con un compuesto de fórmula general:

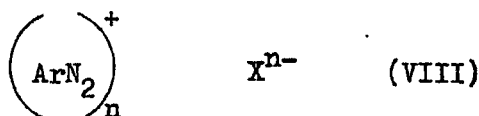


en la que Ar se define como anteriormente y R^1 representa un radical alquilo, preferentemente metilo o etilo, en presencia de un alcoholato alcalino en un alcohol inferior (por ejemplo el etilato sódico en etanol) preferentemente en caliente, ventajosamente al reflujo.

15.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse también haciendo reaccionar una solución acuosa alcalina de un compuesto de fórmula (VI) en la que R se define como precedentemente con una solución de un compuesto de fórmula general:

20.



en la que Ar, X y n se definen como anteriormente en agua o en un ácido H_nX diluido, preferentemente a una temperatura inferior a la ambiente (por ejemplo entre 0° y 10°C).

25.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse por acción de los ácidos de fórmula general H_nX (X y n se definen como precedentemente) con un compuesto de

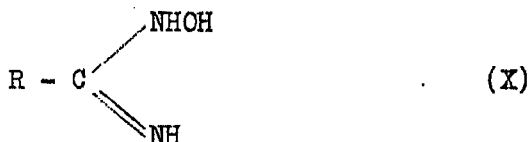


fórmula general:



en la que R se define como precedentemente, que puede prepararse a su vez por hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula general:

5.



en la que R se define como precedentemente, preferentemente utilizando níquel Raney como catalizador.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por reacción del clorhidrato de hidroxilamina con un compuesto de fórmula general:

10.

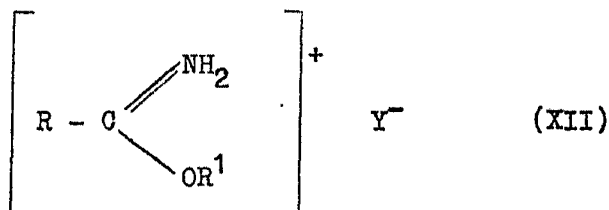


en la que R se define como precedentemente, en presencia de un catalizador básico en un disolvente conveniente por ejemplo el carbonato sódico en etanol acuoso, el hidruro de sodio en etilcellosolve o en la trietilamina que puede servir de disolvente.

15.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse también por reacción del amoníaco en solución alcohólica con un compuesto de fórmula general:

20.





en la que R y R¹ se definen como precedentemente e Y representa un anión conveniente (por ejemplo un cloruro, borofluoruro o fluorsulfonato) a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C.

5. Los compuestos de fórmula (IX) para los cuales R es diferente de un radical fenilo o naftilo, sustituido o no, pueden también prepararse por reacción de un compuesto M⁺NH₂ -en el que M representa un átomo de sodio o de potasio, con un compuesto de fórmula (XI) según el método de J. Newbery y W. Webster [J. Chem. Soc. 738 (1947)].

10. Los compuestos de fórmula (XII) en la que R y R¹ 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 correspondiente de fórmula R¹OH, sobre un compuesto de fórmula (XI) (estando definido R como precedentemente).

15. Los compuestos de fórmula (XII) en la que R y R¹ 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 R¹) con compuestos de fórmula general:

25.
$$R \text{ CO NH}_2 \quad \text{(XIII)}$$

(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.

30. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (V),



en la que R, X^{n-} y n se definen como precedentemente, con un cianacetato de alquilo (por ejemplo el cianacetato de etilo) en presencia de un alcoholato alcalino inferior en un alcanol inferior (por ejemplo el etilato sódico en etanol) preferentemente en caliente, ventajosamente al reflujo.

5.

Los productos de fórmula (I) poseen propiedades farmacológicas interesantes que les 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 astenia bronquial alérgica.

10.

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)].

15.

20.

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.

25.

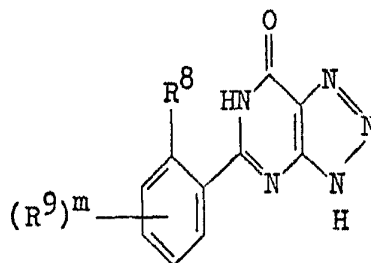
Otras ratas, no infestadas, reciben inyecciones intradérmicas de diluciones apropiadas de estos sueros y 48 horas más tarde se les administra por vía intravenosa el alargeno al mismo tiempo que azul Evans¹.

30.

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.
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.
10. Una clase preferida de productos de fórmula (I) puede representarse por la fórmula general:
- 15.



(XXVII)

- en la que R⁸ representa un radical hidroxilo, un radical alquiloxi recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoiloxi 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; R⁹ representa un átomo de fluor, cloro, bromo,
- 20.
- 25.



- un radical trifluorometilo, hidroxil, nitro, alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, aralcoxi, por ejemplo fenilalcoxi en el
5. 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 R⁹ idénticos o diferentes mientras que m representa 2.
10. Como compuestos preferidos de fórmula (XXVII) se pueden citar los:
- Aza-8 (hidroxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (etoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (isopropoxil-2 fenil)-2 purinona-6
15. Aza-8 (n-butoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (sec-butoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (iso-butoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-pentiloxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (isopentiloxil-2 fenil)-2 purinona-6
20. Aza-8 (terc-butil-5 metoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (n-hexiloxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (benciloxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (hidroxil-5 metoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dimetoxil-2,4 fenil)-2 purinona-6
25. Aza-8 (dimetoxil-2,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dibenciloxil-2,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (benciloxil-5 metoxil-2 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (dihidroxil-2,5 fenil)-2 purinona-6
 Aza-8 (metoxil-2 metil-5 fenil)-2 purinona-6
30. Aza-8 (metoxil-2 nitro-5 fenil)-2 purinona-6



Aza-8 (metoxi-2 dinitro-3,5 fenil)-2 purinona-6
 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

5. y más especialmente los:

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

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

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

EJEMPLO 1

15. Este ejemplo muestra como se pueden preparar los
 productos de fórmula (I) que sirven para la preparación de
 las sales.

20. Se agita y mantiene a 0°C una solución de 50 ml
 de ácido clorhídrico concentrado en 50 ml de agua y se añaden
 1,5 g de nitrito sódico. Se agita la solución resultante
 y se la mantiene a 0°C mientras que se añade en 30 minutos
 2,54 g de diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
 a continuación aún 1,5 g de nitrito sódico. Se deja reaca-
 lentar a temperatura ambiente la mezcla agitada y se recoge
 25. por filtración el sólido formado. Se le lava con agua y se
 le disuelve en una solución acuosa de amoníaco diluido. Se
 filtra la solución, se la lleva a pH 6 por adición de áci-
 do acético glacial. Se filtra la solución, se recoge el sólido,
 se le lava bien con agua y se le escurre a sequedad.
 30. Se le recristaliza en metanol y se obtienen 1,9 g de aza-8



(metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 239°C (desc.).

Una purificación suplementaria efectuada por recristalización de una parte alicuota en piridina, lavado con ácido clorhídrico diluido y a continuación con agua, da un producto que funde a 254-255°C (desc.).

Operando de la misma forma pero reemplazando la diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 utilizada como producto de partida por las pirimidonas siguientes:

10. Diamino-4,5 (metoxi-3 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (metoxi-4 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (tolil-2)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (tolil-3)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (tolil-4)-2 pirimidona-6
15. Diamino-4,5 (dicloro-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (cloro-4 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (bromo-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (fluor-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (hidroxi-4 fenil)-2 pirimidona-6
20. Diamino-4,5 (etoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
 Diamino-4,5 (propoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
 Diamino-4,5 (isopropoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
 Diamino-4,5 (butoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
 Diamino-4,5 (isobutoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
25. Diamino-4,5 (sec.-butoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
 Diamino-4,5 (pentiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (isopentiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (hexiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (hexiloxi-3 fenil)-2 pirimidona-6
 Diamino-4,5 (hexiloxi-4 fenil)-2 pirimidona-6
30. Diamino-4,5 [(etoxi-2 etoxi)-2 fenil]-2 pirimidona-6 bruta

404401

- 16 -



- Diamino-4,5 (metilmercapto-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
- Diamino-4,5 (metilmercapto-3 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (fenoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 [(metoxi-4 fenoxi)-2 fenil]-2 pirimidona-6
5. Diamino-4,5 (benciloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (metanosulfonil-2 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (metanosulfonil-4 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (butanosulfonil-2 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (trifluormetil-3 fenil)-2 pirimidona-6
10. Diamino-4,5 (dimetilamino-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
- Diamino-4,5 (dimetilamino-3 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (dimetoxi-2,3 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 pirimidona-6
15. Diamino-4,5 (dimetoxi-2,6 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (dimetoxi-3,5 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (benciloxi-4 metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
bruta
- Diamino-4,5 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6
20. Diamino-4,5 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 pirimidona-6
bruta
- Diamino-4,5 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 pirimidona-6 bruta
- Diamino-4,5 (naftil-1)-2 pirimidona-6
- Diamino-4,5 (naftil-2)-2 pirimidona-6,
25. se obtienen respectivamente los
- 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 fenil-2 purinona-6 que funde a 280°C (desc.),



- Aza-8 (tolil-2)-2 purinona-6 que funde a 263-265°C,
Aza-8 (tolil-3)-2 purinona-6 que contiene 0,25 moles de
agua de cristalización, que funde a 280-281°C,
Aza-8 (tolil-4)-2 purinona-6 que funde a 285-287°C,
5. 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,
Aza-8 (fluor-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 251,5-252,5°C,
Aza-8 (hidroxi-4 fenil)-2 purinona-6 que contiene 0,2 mo-
10. les de ácido acético de cristalización que funde a
330°C (desc.),
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,
15. 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-
227°C (desc.),
20. 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,
Aza-8 (isopentiloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a
25. 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,
Aza-8 (hexiloxi-4 fenil)-2 purinona-6 que funde a 225°C
30. (desc.),



- Aza-8 [(etoxi-2 etoxi)-2 fenil]-2 purinona-6 que funde a 162-164°C,
- Aza-8 (metilmercapto-2 fenil)-2 purinona-6 monohidrato que funde a 223-226°C,
5. Aza-8 (metilmercapto-3 fenil)-2 purinona-6 que contiene 0,75 moles de agua de cristalización que funde a 278,5-280°C,
- Aza-8 (fenoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 224-227°C,
- Aza-8 [metoxi-4 fenoxi]-2 fenil]-2 purinona-6 monohidrato que funde a 249-250°C,
10. Aza-8 (benciloxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 240-242°C (desc.),
- Aza-8 (metanosulfonil-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 274-275°C (desc.),
15. 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 (trifluormetil-3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 268°C (desc.),
20. 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,
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.),
- Aza-8 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 252-
30. 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 (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,
10. Aza-8 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 212-214°C,
- Aza-8 (metoxi-2 trifluometil-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 221-223°C,
15. Aza-8 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 purinona-6 que funde a 269-271°C (desc.),
- Aza-8 (naftil-1)-2 purinona-6 hemihidrato que funde a 272-274°C,
- Aza-8 (naftil-2)-2 purinona-6 monohidrato que funde a 300°C (desc.).
20. De forma análoga se pueden preparar los:
- Aza-8 (hidroxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 283-284°C,
- Aza-8 (metoxi-2 hidroxi-5 fenil)-2 purinona-6 que funde a 288,5-290°C,
25. Aza-8 [benciloxi-2 (6 5) hidroxi (5) (6 2) fenil)-2 purinona-6 que funde a 268-272°C,
- Aza-8 (metoxi-2 etil)-2 purinona-6 que funde a 128-131°C,
- Aza-8 (dihidroxi-2,5 fenil)-2 purinona-6 que se descompone a 300-310°C.
30. La diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6



utilizada como producto de partida se ha preparado como sigue:

- Se añaden lentamente 8,7 g de ditionito sódico a una mezcla agitada de 6,15 g de amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 y 90 ml de agua a 70-80°C. Se agita a esta temperatura continuamente durante aun 50 minutos. Se refrigera y se recoge por filtración el sólido amarillo formado. Se le lava con agua, se le seca, se obtienen 2,54 g de diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-2 que funde a 222-223°C (desc.) bastante puro como para ser utilizado para el estadio siguiente de la síntesis. Por recristalización en etanol se obtiene un producto analíticamente puro que funde a 223-224°C (desc.). Operando de la misma forma, pero reemplazando la amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 utilizada como producto de partida respectivamente por los productos siguientes:
- 5. Amino-4 (metoxi-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - 10. Amino-4 (metoxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - 15. Amino-4 (fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - 20. Amino-4 (tolil-2)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (tolil-3)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (tolil-4)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta
 - Amino-4 (cloro-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta
 - Amino-4 (cloro-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - 25. Amino-4 (bromo-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (fluor-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (hidroxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (etoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - Amino-4 (propoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
 - 30. Amino-4 (isopropoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6



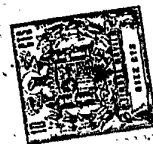
- Amino-4 (butoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta
Amino-4 (isobutoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (sec.-butoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (pentiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
5. Amino-4 (isopentiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (hexiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (hexiloxi-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (hexiloxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 [(etoxi-2 etoxi)-2 fenil]-2 nitroso-5 pirimidona-6
10. Amino-4 (metilmercapto-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (metilmercapto-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (fenoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 [(metoxi-4 fenoxi)-2 fenil]-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (benciloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
15. Amino-4 (metanosulfonil-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (metanosulfonil-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (butanosulfonil-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (trifluormetil-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (dimetilamino-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
20. Amino-4 (dimetilamino-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (dimetoxi-2,3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta
Amino-4 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (dimetoxi-2,6 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
25. Amino-4 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (dimetoxi-3,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta
Amino-4 (benciloxi-4 metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimi-
dona-6 bruta
Amino-4 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimi-
dona-6
30.



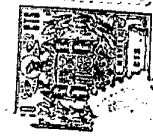
- Amino-4 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 nitroso-5
pirimidona-6 bruta
- Amino-4 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
5. Amino-4 (naftil-1)-2 nitroso-5 pirimidona-6
Amino-4 (naftil-2)-2 nitroso-5 pirimidona-6
- Se obtienen respectivamente los:
- Diamino-4,5 (metoxi-3 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
223-225°C (desc.)
10. Diamino-4,5 (metoxi-4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
255°C (desc.)
- Diamino-4,5 (fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 236°C (desc.),
Diamino-4,5 (tolil-2)-2 pirimidona-6 hemihidrato que fun-
de a 133-135°C,
15. Diamino-4,5 (tolil-3)-2 pirimidona-6 que funde a 273-275°C,
Diamino-4,5 (tolil-4)-2 pirimidona-6 que funde a 224-230°C,
Diamino-4,5 (cloro-2 fenil)-2 pirimidona-6 que contiene
0,25 moles de agua de cristalización que funde a
126-130°C,
20. Diamino-4,5 (cloro-4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
279-283°C (desc.),
Diamino-4,5 (bromo-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
137-140°C,
Diamino-4,5 (fluor-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
240-242°C,
25. Diamino-4,5 (hidroxi-4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
por encima de 300°C,
Diamino-4,5 (etoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta cuyo mo-
noclorhidrato dihidratado funde a 139-143°C (desc.),
30. Diamino-4,5 (propoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,

404401

- 23 -



- Diamino-4,5 (isopropoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
cuyo picrato, que contiene 0,5 moles de ácido
acético de cristalización, funde a 192-193°C (desc.),
Diamino-4,5 (butoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
5. Diamino-4,5 (isobutoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
a 164-166°C (desc.),
Diamino-4,5 (sec.-butoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
Diamino-4,5 (pentiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
a 144-145°C,
10. Diamino-4,5 (isopentiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que
funde a 172-174°C,
Diamino-4,5 (hexiloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
a 150-152°C (desc.),
Diamino-4,5 (hexiloxi-3 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
15. a 156-157°C,
Diamino-4,5 (hexiloxi-4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde
a 175-176°C,
Diamino-4,5 [etoxi-2 etoxi]-2 fenil]-2 pirimidona-6 bruta,
Diamino-4,5 (metilmercapto-2 fenil)-2 pirimidona-6 que fun-
20. de a 227-229°C,
Diamino-4,5 (metilmercapto-3 fenil)-2 pirimidona-6 que fun-
de a 246-250°C (desc.),
Diamino-4,5 (fenoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
101-104°C,
25. Diamino-4,5 [metoxi-4 fenoxi]-2 fenil]-2 pirimidona-6
que funde a 195-200°C,
Diamino-4,5 (benciloxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a
165-167°C (desc.),
Diamino-4,5 (metanosulfonil-2 fenil)-2 pirimidona-6 que
30. funde a 262-265°C,



- Diamino-4,5 (metanosulfonil-4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 282-285°C (desc.),
- Diamino-4,5 (butanosulfonil-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 236-237°C,
5. Diamino-4,5 (trifluormetil-3 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 235-238°C,
- Diamino-4,5 (dimetilamino-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
- Diamino-4,5 (dimetilamino-3 fenil)-2 pirimidona-6 (semi-hidratada) que funde a 127-130°C,
10. Diamino-4,5 (dimetoxi-2,3 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 74-76°C,
- Diamino-4,5 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 193°C (desc.),
- Diamino-4,5 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 198-200°C,
15. Diamino-4,5 (dimetoxi-2,6 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 214-216°C,
- Diamino-4,5 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 245-249°C (desc.),
20. Diamino-4,5 (dimetoxi-3,5 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 235-240°C (desc.),
- Diamino-4,5 (benciloxi-4 metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
- Diamino-4,5 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 204-208°C,
25. Diamino-4,5 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 128-132°C,
- Diamino-4,5 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,
30. Diamino-4,5 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 pirimidona-6 bruta,

404401

- 25 -



Diamino-4,5 (naftil-1)-2 pirimidona-6 que funde a 245-
248°C,

Diamino-4,5 (naftil-2)-2 pirimidona-6 que funde a 257-
258°C.

5. La diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 utilizada como producto de partida puede prepararse igualmente de la forma siguiente:

- Se suspenden en 200 ml de agua 56 g de amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6. Se añaden 50 ml de trietilamina y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se elimina por filtración 4 g de producto no disuelto, se refrigera el filtrado en agua helada y se añaden 75 g de ditionito sódico en porciones en 20 minutos bajo agitación manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita aún durante 90 minutos a 0-10°C. Se recogen por filtración, lavado con agua y secado bajo vacío, 47 g de diamino-4,5 (metoxi-2 fenil)-2 pirimidona-6 que funde a 208-210°C (desc.). El producto es bastante puro como para poder ser utilizado como producto de partida en la fase siguiente de la síntesis.

20. La amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 utilizada como producto de partida en la preparación anterior se ha preparado como sigue:

- Se agita a 0°C una solución de metilato sódico en metanol anhidro (preparada a partir de 10,7 g de sodio y 150 ml de metanol anhidro) y se añaden 21,6 g de clorhidrato de metoxi-2 benzamidina y a continuación 16,5 g de ~~oximi-~~nocianoacetato de etilo. Se lleva a continuación al reflujo bajo agitación durante 4 horas y media y a continuación se vierte en 1.000 ml de agua y se lleva a pH 6 por



adición de ácido acético glacial. Se recoge por filtración el sólido verde formado y se le recristaliza en ácido acético. Se obtienen 19,2 g de amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 210-211°C (desc.).

5. Se recuperan además 2,9 g de amino-4 (metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 por concentración de los licores madres.

- Operando de la misma forma, pero reemplazando el clorhidrato de metoxi-2 benzamidina utilizado en la
10. presente preparación por los productos siguientes:
- metoxi-3 benzamidina, clorhidratos de metoxi-4 benzamidina, benzamidina preparados según P.E. Fanta y E.A. Hedman [*J. Am. Chem. Soc.* 78, 1434 (1956)];
 - toluamidina-2 preparada según J. Weinstock, R.Y. Dunoff y J.G. Williams [*J. Medicin. Chem.*, 11, 542 (1968)];
 - 15. - clorhidrato de toluamidina-3 preparado según J.B. Ekeley, D.V. Tieszen y A. Ronzio [*J. Am. Chem. Soc.*, 57, 381 (1935)];
 - clorhidrato de toluamidina-4 preparado según Kirsanov y Polyakova [*Bull. Soc. Chim. France* (5), 3, 1600 (1936)];
 - 20. - clorhidrato de cloro-2 benzamidina preparado según L. Weintraub, S.R. Oles y N. Kalish [*J. Org. Chem.*, 33, 1679 (1968)];
 - clorhidrato de cloro-4 benzamidina preparado según P.E. Fanta y E.A. Hedman, [*J. Am. Chem. Soc.* 78, 1434 (1956)];
 - 25. - clorhidrato de bromo-2 benzamidina, de fluor-2 benzamidina, de hidroxil-4 benzamidina preparados según M. W. Partridge y W.F. Short [*J. Chem. Soc.* 390 (1947)];
 - etoxi-2 benzamidina preparada según L. Weintraub, S.R. Oles y N. Kalish [*J. Org. Chem.* 33, 1679 (1968)];
 - 30. - clorhidrato de propoxi-2 benzamidina, isopropoxi-2 ben-



- zamidina bruta, fluorsulfonato de butoxi-2 benzamidina bruta, isobutoxi-2 benzamidina bruta, sec.butoxi-2 benzamidina, pentiloxi-2 benzamidina bruta, clorhidrato de isopentiloxi-2 benzamidina, clorhidrato de hexiloxi-2 benzamidina, hexiloxi-3 benzamidina bruta, clorhidrato de hexiloxi-4 benzamidina (que contiene 0,25 moles de agua de cristalización), clorhidrato de (etoxi-2 etoxi)-2 benzamidina, clorhidrato de metilmercapto-2 benzamidina, clorhidrato de metilmercapto-3 benzamidina, fenoxi-2 benzamidina bruta, (metoxi-4 fenoxi)-2 benzamidina, benciloxi-2 benzamidina bruta, metanosulfonil-2 benzamidina, clorhidrato de metanosulfonil-4 benzamidina preparados según P. Oxley, N.W. Partridge, T.D. Robson y W.F. Short [*J. Chem. Soc.* 763 (1946)];
5. - clorhidrato de butanosulfonil-2 benzamidina, trifluorometil-3 benzamidina, dimetilamino-2 benzamidina, clorhidrato de dimetilamino-3 benzamidina, fluorsulfonato de dimetoxi-2,3 benzamidina, fluorsulfonato de dimetoxi-2,4 benzamidina, dimetoxi-2,5 benzamidina, dimetoxi-2,6 benzamidina, clorhidrato de dimetoxi-3,4 benzamidina preparados según A.P.T. Easson y F.L. Pyman [*J. Chem. Soc.* 2991 (1931)];
10. - fluorsulfonato de dimetoxi-3,5 benzamidina, benciloxi-4 metoxi-2 benzamidina bruta, benciloxi-5 metoxi-2 benzamidina bruta, dibenciloxi-2,5 benzamidina, metoxi-2 trifluormetil-5 benzamidina bruta, metilendioxi-2,3 benzamidina bruta, clorhidrato de naftil-1 amidina preparados según P. Oxley y W.F. Short [*J. Chem. Soc.* 147 (1946)];
15. - clorhidrato de naftil-2 amidina preparado según A. Pinner, F. Klein y P. Lohmann [*Ber.* 11, 1475 (1878)];
20. -
25. -
30. -



se han preparado los productos siguientes:

- Amino-4 (metoxi-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 259°C (desc.),
- Amino-4 (metoxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 275-278°C (desc.),
5. Amino-4 (fenil)-2 nitroso-5 pirimidona que funde a 261-262°C (desc.),
- Amino-4 (tolil-2)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 243-247°C,
10. Amino-4 (tolil-3)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 281-282°C,
- Amino-4 (tolil-4)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta,
- Amino-4 (cloro-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta,
- Amino-4 (cloro-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 269-270°C (desc.),
15. Amino-4 (bromo-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 165-170°C,
- Amino-4 (fluor-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 257,5-258,5°C,
20. Amino-4 (hidroxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde por encima de 300°C,
- Amino-4 (etoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 221-222°C,
- Amino-4 (propoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 206-207°C,
25. Amino-4 (isopropoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 208-209°C (desc.),
- Amino-4 (butoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 bruta,
- Amino-4 (isobutoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 233-235°C (desc.),
- 30.

404401

- 29 -



- Amino-4 (sec.butoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 186-187°C,
- Amino-4 (pentiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 223-224°C,
5. Amino-4 (isopentiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 212-214°C (desc.),
- Amino-4 (hexiloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 184-185°C,
- Amino-4 (hexiloxi-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
10. funde a 225°C (desc.),
- Amino-4 (hexiloxi-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 249-250°C (desc.),
- Amino-4 [(etoxi-2 etoxi)-2 fenil]-2 nitroso-5 pirimido-
na-6 que funde a 194-195°C,
15. Amino-4 (metilmercapto-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 232,5-233,5°C,
- Amino-4 (metilmercapto-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 238°C (desc.),
- Amino-4 (fenoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que fun-
20. de a 230°C (desc.),
- Amino-4 [(metoxi-4 fenoxi)-2 fenil]-2 nitroso-5 pirimi-
dona-6 bruta,
- Amino-4 (benciloxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 225-226°C (desc.),
25. Amino-4 (metanosulfonil-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 264-265°C (desc.),
- Amino-4 (metanosulfonil-4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 295-296,5°C (desc.),
- Amino-4 (butanosulfonil-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
30. que funde a 254°C (desc.),



- Amino-4 (trifluormetil-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 263°C (desc.),
- Amino-4 (dimetilamino-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 212-213°C (desc.),
5. Amino-4 (dimetilamino-3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 215-219°C (desc.),
- Amino-4 (dimetoxi-2,3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
bruta,
- Amino-4 (dimetoxi-2,4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
10. funde a 225°C,
- Amino-4 (dimetoxi-2,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 250°C (desc.),
- Amino-4 (dimetoxi-2,6 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 260°C (desc.),
15. Amino-4 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que
funde a 278-280°C (desc.),
- Amino-4 (dimetoxi-3,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
bruta,
- Amino-4 (benciloxi-4 metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimido-
20. na-6 bruta,
- Amino-4 (benciloxi-5 metoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimido-
na-6 que funde a 228,5°C (desc.),
- Amino-4 (dibenciloxi-2,5 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 169-170°C (desc.),
25. Amino-4 (metoxi-2 trifluormetil-5 fenil)-2 nitroso-5 pi-
rimidona-6 bruta,
- Amino-4 (metilendioxi-2,3 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-6
que funde a 210°C (desc.),
- Amino-4 (naftil-1)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a
30. 256-257°C,

404401

- 31 -



Amino-4 (naftil-2)-2 nitroso-5 pirimidona-6 que funde a 282°C (desc.).

El clorhidrato de metoxi-2 benzamidina utilizado como producto de partida se ha preparado como sigue:

5. A una solución de 245 g de clorhidrato de hidroxilamina y 170 g de carbonato sódico, en 2,6 l de agua, se añade una solución de 127,5 g de metoxi-2 benzonitrilo en 1,25 l de etanol. Se mantiene al reflujo bajo agitación durante 1 hora y media.
10. Se concentra bajo vacío hasta pequeño volumen y se deja cristalizar por reposo el aceite resultante. Se recoge el sólido por filtración, se le lava con agua para eliminar las sales inorgánicas, se le seca a 60°C y se le recristaliza en benceno. Se obtienen 49,2 g de metoxi-2 benzamidoxima que funde a 117-119°C. Por concentración del licor madre y cristalización se obtienen aún 21,2 g de producto que funde a 119-120°C.
15. Se reduce catalíticamente una solución de 70,4 g de metoxi-2 benzamidoxima en 500 ml de etanol por hidrógeno bajo una presión de 5 kg/cm² utilizando 14 g de níquel Raney como catalizador.
20. Se concentra bajo vacío a aproximadamente 80 ml, se diluye por 300 ml de éter dietílico anhidro y se añaden 300 ml de una solución saturada de gas clorhídrico en éter dietílico anhidro refrigerando al baño de hielo.
25. Se forma un precipitado que se filtra, se lava cuidadosamente con éter dietílico y se seca bajo vacío sobre gel de sílice. Se obtienen 64,5 g de clorhidrato de metoxi-2 benzamidina que funde a 156-159°C.
30. El metoxi-2 benzonitrilo se ha preparado según



F. Ahrens [Ber. 20, 2955 (1887)]

Operando de forma análoga pero reemplazando el metoxi-2 benzonitrilo utilizado como producto de partida por el propoxi-2 benzamidoxima (preparado según A.A. Aro-

5. yan y S.P. Kocharyan [Izv. Akad. Nauk. Arm. S.S.R. Khim. Nauki 17, 543 (1964)] se prepara el clorhidrato de propoxi-2 benzamidina que funde a 169-171°C.

Siempre de la misma forma utilizando los benzonitrilos siguientes:

10. - metoxi-3 benzonitrilo (preparado según O.L. Mndzhoyan y G.M. Pogosyan [Izv. Akad. Nauk Arm. S.S.R. Khim, Nauki, 16, 263 (1963)]);
- hexiloxi-4 benzonitrilo, preparado según M.W. Partridge. [J. Chem. Soc 3043 (1949)];
15. - (etoxi-2 etoxi)-2 benzonitrilo preparado según Karl Thomae G.m.b.H. Chemisch Pharmazeutische Fabrik - Patente inglesa 774.635 (1957);
- metil-2 mercaptobenzonitrilo preparado según T. Zincke y G. Siebert [Ber. 48, 1242 (1915)];
20. - metanosulfonil-2 benzonitrilo, butanosulfonil-2 benzonitrilo, dimetilamino-2 benzonitrilo, preparados según P. Grammaticakis, [Bull. Soc. Chim. 207 (1953)];
- dimetoxi-2,5 benzonitrilo preparado según Knuffmann y Grombach [Liebigs Annalen 344, 71 (1906)];
25. - metoxi-2 trifluormetil-5 benzonitrilo;
- se preparan respectivamente los:
- metoxi-3 benzamidoxima, que funde a 101-103°C,
- metoxi-3 benzamidina que funde a 161-163°C,
- hexiloxi-4 benzamidoxima que funde a 88-90°C,
30. - clorhidrato de hexiloxi-4 benzamidina que contiene 0,25



- moles de agua de cristalización, que funde a 103-104°C,
 - (etoxi-2 etoxi)-2 benzamidoxima bruta,
 - clorhidrato de (etoxi-2 etoxi)-2 benzamidina que funde a 124-125°C,
5. - metilmercapto-2 benzamidoxima que funde a 170-172°C,
 - clorhidrato de metilmercapto-2 benzamidina que funde a 157-161°C,
 - metanosulfonil-2 benzamidoxima que funde a 225-226°C,
 - metanosulfonil-2 benzamidina que funde a 173°C (desc.),
10. - butanosulfonil-2 benzamidoxima que funde a 134-136°C,
 - clorhidrato de butanosulfonil-2 benzamidina que funde a 225°C,
 - dimetilamino-2 benzamidoxima que funde a 134-136°C,
 - dimetilamino-2 benzamidina bruta,
 - dimetoxi-2,5 benzamidoxima que funde a 173°C,
15. - dimetoxi-2,5 benzamidina que funde a 105°C,
 - metoxi-2 trifluormetil-5 benzamidoxima que funde a 119-120°C,
 - metoxi-2 trifluormetil-5 benzamidina bruta.

20. El clorhidrato de hexiloxi-2 benzamidina utilizado como producto de partida en la fase precedente se ha preparado como sigue:

- Se añade gota a gota en 10 minutos bajo agitación una solución de 55,2 g de borofluoruro de trietiloxonio en 170 ml de cloruro de metileno anhidro a una solución de 64 g de hexiloxi-2 benzamida (preparada según E.M. Bavin, F.J. Macrae, D.E. Seymour y P.D. Waterhouse [*J. Pharm. Pharmacol.* 4, 872 (1952)]) en 830 ml de cloruro de metileno anhidro. Se agita aún durante 1 h 45 mn y se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 días.
30. Se concentra la solución a 350 ml y se añaden 1750 ml de



éter dietílico anhidro. Se forma un precipitado sólido que se recoge por filtración y se lava con éter dietílico anhidro. Se obtienen 62 g de borofluoruro de hexiloxi-2 bencimidato de etilo que funde a 68-70°C suficientemente puro como para ser utilizado para el estadio de síntesis siguiente. Por recristalización de una parte en una mezcla de cloruro de metileno anhidro y de éter dietílico anhidro, se obtiene un producto que funde a 73-74°C.

5.

Se deja reposar durante 4 días una mezcla de 61 g de borofluoruro de hexiloxibencimidato de etilo y de 90 ml de amoniaco etanólico anhidro (obtenido saturando etanol anhidro con amoniaco anhidro a 0°C).

10.

Se separa un sólido que se recoge por filtración y se lava con etanol anhidro. Se reúne el filtrado y los líquidos de lavado y se les evapora a sequedad. Se recoge el residuo sólido por 60 ml de agua y 120 ml de sosa 5N.

15.

Se separa un aceite que se extrae con éter dietílico. Se seca al extracto sobre carbonato potásico anhidro y se le evapora. Se disuelve en residuo oleaginoso en 250 ml de éter dietílico anhidro y se añaden 100 ml de una solución etanólica anhidra de gas clorhídrico (preparada por saturación a 0°C). Se recoge por filtración el precipitado sólido, se le lava con éter dietílico anhidro y se le seca a 60°C. Se obtienen 44 g de clorhidrato de hexiloxi-2 benzamida que funde a 155-158°C. Se le puede purificar por recristalización en ácido clorhídrico 2N.

20.

25.

Operando de la misma forma pero reemplazando la hexiloxi-2 benzamida utilizada como producto de partida por los productos siguientes:

30.

isopropoxi-2 benzamida (preparada según E.M. Bavin, F.J.



- Macrae, D.E. Seymour y P.D. Waterhouse [*J. Pharm. Pharmacol.* 4, 872 (1952)];
- isobutoxi-2 benzamida, sec.butoxi-2 benzamida (preparada como se ha descrito por L.V. Coates, D.J. Drain, J.A. Kerridge, F.J. Macrae y K. Tattersall [*J. Pharm. Pharmacol.* 9, 855 (1957)]);
5. - isopentiloxi-2 benzamidina preparada según J.A. Faust, L.H. Jules y M. Sahyu [*J. Amer. Pharm. Assoc.* 45, 514 (1956)];
10. - hexiloxi-3 benzamida bruta;
- bromo-2 benzamida (preparada según C. Schotten [*Ber.* 21, 2235 (1888)]);
- fluor-2 benzamida preparada según H. Meyer y Hub [*Monatsch.* 31, 936 (1910)];
15. - benciloxi-2 benzamida preparada según J.A. Faust. L.H. Jules y M. Sahyun [*J. Amer. Pharm. Assoc.* 45, 514 (1956)];
- dibenciloxi-2,5 benzamida;
- se obtienen respectivamente:
20. - borofluoruro de isopropoxi-2 bencimidato de etilo que funde a 130-132°C e isopropoxi-2 benzamidina (cuyo picrato funde a 188-189°C),
- borofluoruro de isobutoxi-2 bencimidato de etilo que funde a 108-111°C e isobutoxi-2 benzamidina bruta (cuyo picrato funde a 187-188°C),
25. - borofluoruro de sec.butoxi-2 bencimidato de etilo que funde a 73-74°C, y sec.butoxi-2 benzamidina (cuyo picrato funde a 159-161°C),
- borofluoruro de isopentiloxi-2 bencimidato de etilo que funde a 120,5-123°C y clorhidrato de isopentiloxi-2
30. benzamidina que funde a 156-157°C,



- borofluoruro de hexiloxi-3 bencimidato de etilo bruto y hexiloxi-3 benzamidina bruta,
- borofluoruro de bromo-2 bencimidato de etilo bruto y clorhidrato de bromo-2 benzamidina que funde a 303-305°C,
- 5. - borofluoruro de fluor-2 bencimidato de etilo y clorhidrato de fluor-2 benzamidina que funde a 168-171°C,
- borofluoruro de benciloxi-2 bencimidato de etilo que funde a 117-118°C y benciloxi-2 benzamidina bruta (cuyo picrato funde a 184-185°C,
- 10. - borofluoruro de dibenciloxi-2,5 bencimidato de etilo bruto y dibenciloxi-2,5 benzamidina que funde a 102-108°C.

La isobutoxi-2 benzamida utilizada como producto de partida se ha preparado como sigue:

- Se añaden 68,5 g de salicilami a (preparada como se ha descrito por R. Bogoczek [Farm. Polska 16, 26 (1960)] a una solución de 11,5 g de sodio en 400 ml de etanol anhidro. Se añaden entonces 60 ml de bromuro de isobutilo y se calienta al reflujo bajo agitación durante una noche. Se evapora el etanol y se añade bastante agua al residuo para disolver el bromuro de sodio formado.
- 15.
 - 20.

- Se extrae con cloroformo el aceite no disuelto, se lava el extracto dos veces con sosa 2N y una vez con agua, se seca la solución clorofórmica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se tritura el residuo con éter de petróleo (fracción 40-60°C) y se obtiene un isobutoxi-2 benzamida bastante puro como para ser utilizado tal cual en el estadio de síntesis siguiente. Una muestra recristalizada en ciclohexano funde a 125-128°C y puede considerarse como pura.
- 25.

- 30. La dimetoxi-2,6 benzamidina utilizada preceden-



temente como producto de partida se ha preparado como sigue:

- Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 68 g de dimetoxi-2,6 benzamida (preparada según P. Grammaticakis, Compt. Rendus 267C, 152 (1968), 45 g de fluorsulfonato de metilo y 1 l de dicloruro de metileno anhidro. Se evapora la solución bajo vacío y se trata el residuo con éter dietílico anhidro. Se obtiene el fluorsulfonato de dimetoxi-2,6 benzimidato de etilo,
- 5.
10. sólido blanco que funde a 115-117°C. Se le disuelve en 1 l de etanol anhidro y se refrigera la solución a 0°C. Se añaden 350 ml de una solución etanólica anhidra de amoníaco (preparada a 0°C por saturación de etanol anhidro por amoníaco) y se guarda la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtra la solución, se evapora el filtrado bajo vacío. Se recoge el residuo por un exceso de sosa 2N. Se recoge por filtración el precipitado sólido, se le lava con agua y se le recristaliza en isopropanol. Se obtienen 15 g de dimetoxi-2,6 benzamida que funde a 170-174°C.
- 15.
- 20.

Operando de la misma forma pero reemplazando la dimetoxi-2,6 benzamida utilizada como producto de partida por las benzamidas siguientes:

- butoxi-2 benzamida preparada según E.M. Bavin, F.J. Macrae, D.E. Seymour y P.D. Waterhouse [J. Pharm. Pharmacol. 4, 872 (1952)];
- 25.
- pentiloxi-2 benzamida preparada como se ha descrito por E.M. Bavin, F.J. Macrae, D.E. Seymour y P.D. Waterhouse [J. Pharm. Pharmacol. 4, 872 (1952)];
- 30.
- fenoxi-2 benzamida preparada según G. Lock y F.H.



Kempter [Monatsh. 67, 24 (1935)];

- (metoxi-4 fenoxi)-2 benzamida;

- dimetoxi-2,3 benzamida preparada según F. Mauthner

[J. Prakt. Chem. [2] 112, 64 (1926)];

5. - dimetoxi-2,4 benzamida preparada según P. Grammaticakis

[Bull. Soc. Chim. 848 (1965)];

- dimetoxi-3,5 benzamida preparada según F. Mauthner

[J. Prakt. Chem. [2] 87, 405 (1913)];

- benciloxi-4 metoxi-2 benzamida;

10. - benciloxi-5 metoxi-2 benzamida;

-- metilendioxi-2,3 benzamida;

se obtienen respectivamente:

- fluorsulfonato de butoxi-2 benzamidina bruta,

- pentiloxi-2 benzamidina bruta,

15. - fenoxi-2 benzamidina bruta,

- (metoxi-4 fenoxi)-2 benzamidina bruta,

- fluorsulfonato de dimetoxi-2,3 benzamidina que funde a 75-80°C,

20. - fluorsulfonato de dimetoxi-2,4 benzamidina que funde a 193°C,

- fluorsulfonato de dimetoxi-3,5 benzamidina que funde a 115-125°C,

- benciloxi-4 metoxi-2 benzamidina bruta,

- benciloxi-5 metoxi-2 benzamidina bruta,

25. - metilendioxi-2,3 benzamidina bruta,

El clorhidrato de metilmercapto-3 benzamidina utilizado como producto de partida en la preparación anterior se ha preparado como sigue:

30. Se refrigera a 0°C una solución de 26,2 g de metilmercapto-3 benzonitrilo, preparada según T. Zincke

404401

- 39 -



y J. Muller [Ber. 46, 775 (1913)] y 28,4 ml. de etanol anhidro en 47,3 ml. de cloroformo anhidro. Se la satura con gas clorhídrico anhidro y se guarda la mezcla a 0°C durante 5 días.

5. Se evapora la solución bajo vacío, se mezcla el residuo con 200 ml de una solución etanólica anhidra de amoniaco al 10 % y se mantiene a 37°C durante 5 días. Se filtra el sólido formado, se le reúne al sólido obtenido por evaporación del filtrado y se suspende en 300 ml de agua. Se lleva el pH a 11 añadiendo una solución concentrada de sosa y se extrae con cloroformo.
10. Se lava el extracto clorofórmico con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en etanol anhidro y se añade una solución etanólica saturada de gas clorhídrico y a continuación un exceso de éter dietílico anhidro.
15. Se recoge por filtración el sólido que se separa. Se obtienen 23 g de clorhidrato de metilmercapto-3 bencimidina bastante puro para ser utilizado para el estado siguiente. Una parte alícuota purificada por disolución en etanol anhidro, ebullición con carbón, filtración y precipitación con éter, da el clorhidrato de metilmercapto-3 bencimidina que funde a 157-161°C.
20. Operando de la misma forma, pero reemplazando el metilmercapto-3 benzonitrilo utilizado como producto de partida en la preparación anterior por:
25. - dimetilamino-3 benzonitrilo, preparado según P. Grammaticakis [Bull. Soc. Chim. 207 (1953)];
30. - trifluorometil-3 benzonitrilo preparado según P. Swarts [Chem. Zent. 26-II (1898)];



se obtienen los:

- clorhidrato de dimetilamino-3 benzamidina que funde a 193-198°C,
- trifluormetil-3 benzamidina bruta,

5. El metanosulfonil-2 benzonitrilo utilizado como producto de partida en la preparación precedente se ha preparado como sigue:

Se añaden 34 g de metanosulfonil-2 benzamidina a 100 ml de oxiclорuro de fósforo y se mantiene al reflujo durante 90 minutos.

10. Se evapora el exceso de oxiclорuro de fósforo bajo vacío y se trata el residuo oleaginoso por 200 ml de agua refrigerando con hielo. Se recoge por filtración el sólido que se separa, se le lava con agua y se le recristaliza en etanol. Se obtienen 27 g de metanosulfonil-2 benzonitrilo que funde a 105-106°C.

15. Se prepara de forma análoga el butanosulfonil-2 benzonitrilo que hierve a 225-227°C bajo 10 mm de mercurio a partir del butanosulfonil-2 benzamida.

20. La metanosulfonil-2 benzamida utilizada como producto de partida en la preparación precedente se ha preparado como sigue:

25. Se mantiene al reflujo durante 3 horas 64 g de ácido metanosulfonil-2 benzoico (preparado según P. Oxley, M.W. Partridge, T.D. Robson y W.F. Short [*J. Chem. Soc.* 763 (1946)], y 200 ml de cloruro de tionilo. Se evapora bajo vacío el exceso de cloruro de tionilo y se añade lentamente, en porciones, el residuo a 400 ml de una solución concentrada de amoníaco agitando y refrigerando.

30. Se deja reposar a 0°C, se recoge por filtración el sólido

404401-41 -



y se le recristaliza en etanol. Se obtienen 36 g de metanosulfonil-2 benzamida que funde a 149°C.

Procediendo de forma análoga, se preparan los

- butanosulfonil-2 benzamida que funde a 102-103°C,
- 5. - benciloxi-4 metoxi-2 benzamida que funde a 120-122°C,
- benciloxi-5 metoxi-2 benzamida que funde a 144-146°C,
- dibenciloxi-2,5 benzamida que funde a 153-155°C,
- (metoxi-4 fenoxi)-2 benzamida que funde a 154-155°C,
- metilendioxi-2,3 benzamida que funde a 174-176°C;

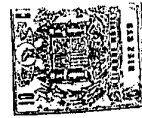
10. partiendo de los:

- ácido butanosulfonil-2 benzoico,
- ácido benciloxi-4 metoxi-2 benzoico preparado según K.G. Dave, S.A. Telang y K. Venkataraman [*J. Sci. Ind. Res. (Inde)* 19B, 470 (1960)];
- 15. - ácido benciloxi-5 metoxi-2 benzoico,
- cloruro de dibenciloxi-2,5 benzoilo, preparado según A. Zane y S.H. Wender [*J. Org. Chem.* 29, 2078 (1964)];
- ácido (metoxi-4 fenoxi)-2 benzoico, preparado según F. Ullmann y M. Zlokasoff [*Ber.* 38, 2117 (1905)];
- 20. - ácido metilendioxi-2,3 benzoico preparado según W.H. Perkin y V.M. Trikojus [*J. Chem. Soc.* 2925 (1926)].

El ácido butanosulfonil-2 benzoico utilizado precedentemente como producto de partida se ha preparado como sigue:

- 25. Se calienta a 100°C durante 1 hora una solución de 10,5 g de ácido butilmercaptobenzoico preparado según S.E. Livingstone [*J. Chem. Soc.* 437 (1956)] en 100 ml de ácido acético glacial con 50 ml de agua oxigenada de 100 volúmenes.
- 30. Se evapora bajo vacío casi a sequedad y se añade

POOR
QUALITY



- agua al residuo. Se extrae la mezcla con dicloroetano, se seca el extracto sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el filtrado. Se recoge el residuo por éter de petróleo (fracción 40-60°C) y se refrigera a aproximadamente -70°C. Se recoge por filtración el sólido formado y se le recrystaliza en tolueno con refrigeración a -70°C y filtración en frío. Se obtienen 11,0 g de ácido butanosulfonil-2 benzoico que funde a 72,5-73,5°C.
5. El ácido benciloxi-5 metoxi-2 benzoico utilizado precedentemente como producto de partida se ha preparado como sigue:
10. Se añaden lentamente 60 g de carbonato potásico anhidro agitando a una mezcla de 13 g de ácido benciloxi-5 salicílico, preparado según H. Bogeny et R. Krattner [Arch. Pharm. 293, 393 (1960)] y de 250 ml de etanol anhidro al reflujo.
15. Se añaden 36 ml de sulfato de dimetilo y se agita la mezcla al reflujo durante 24 horas. Se recoge por filtración el sólido por evaporación bajo vacío del filtrado obteniéndose aún producto sólido. Se reúnen estos productos sólidos, se les suspende en 250 ml de agua y se añaden 20 g de sosa. Se mantiene al reflujo bajo agitación durante 2 horas y se añade a través del refrigerante ácido clorhídrico concentrado a una cadencia tal que la mezcla permanezca continuamente al reflujo hasta que se haya alcanzado pH 1. Se refrigera, se recoge por filtración el sólido que se separa y se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %, a continuación en etanol. Se obtienen 8 g de ácido benciloxi-5 metoxi-2 benzoico que funde a 114-116°C.
20. El metoxi-2 trifluorometil-5 benzonitrilo utili-
- 25.
- 30.

404401

- 43 -



zado precedentemente como producto de partida se ha preparado como sigue:

- Se mantienen al reflujo, bajo agitación, durante 4 horas, 2,5 g de bromo-2 trifluormetil-5 benzonitrilo
5. (preparado según M. Gordon, I.J. Pachter y J.W. Wilson [Arzneimittel-Forsch. 13, 802 (1963)] y una solución de metilato de sodio preparada a partir de 0,5 g de sodio y 20 ml de metanol anhidro. Se deja reposar una noche a temperatura ambiente. Se evapora el metanol y se acidifica el
10. residuo con ácido clorhídrico 2N refrigerando. Se extrae con éter, se seca el éter sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se evapora el filtrado. Se recristaliza el residuo en pentano. Se obtiene 1,0 g de metoxi-2 trifluor-

15. EJEMPLO 2

- Se disuelven 200 mg de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 en 4 ml de sosa 2N, se agita la solución y se añade gota a gota ácido acético glacial. Estando aún el pH por encima de 11 precipita un sólido color crema. Se
20. le recoge por filtración, se le recristaliza en una mezcla etanol-éter dietílico y se le deja secar al aire una noche. Se obtienen 100 mg de sal sódica de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, hidrato cristalino en el que cada mol de sal está asociada a 2,4 moles de agua que fun-
25. de con descomposición entre 50-250°C.

EJEMPLO 3

- Se añade una solución de 0,33 g de gránulos de potasa en 13 ml de metanol a una solución caliente de
30. 0,7 g de cloruro de colina en 36 ml de isopropanol anhidro. Se refrigera la mezcla a 0°C, se filtra el cloruro



- potásico formado y se enjuaga con isopropanol (2 veces 3 ml). Se añaden 1,13 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 (preparada como en el ejemplo 1) a la mezcla del filtrado y del líquido de enjuagado y se calienta durante
5. 4 minutos al baño de vapor. Se filtra en caliente y se diluye el filtrado por 100 ml de éter dietílico anhidro. Se separa una goma que cristaliza por reposo una noche a 0°C. Se filtran los cristales así formados, se les enjuaga con éter dietílico anhidro, se les recrystaliza en una mezcla
10. de etanol seco y de éter dietílico y se seca. Se obtienen 1,2 g de colina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 semihidratada que funde a 158-160°C.

EJEMPLO 4

- Se mantienen al reflujo durante 5 minutos 2,4 g
15. de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 y una solución de 0,23 g de sodio en 25 ml de etanol anhidro. Se refrigera y a continuación se añaden 75 ml de éter dietílico anhidro. Se recoge por filtración el sólido y se le recrystaliza en una mezcla de etanol anhidro y de éter dietílico anhidro. Se obtiene la sal sódica de la aza-8 (metoxi-2
20. fenil)-2 purinona-6 (semihidratada) que funde aproximadamente a 310°C (desc.) (0,75 g).

EJEMPLO 5

- Se mantiene al reflujo durante una hora una mezcla de 237 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, 400
25. ml de trietanolamina y 3 l de etanol anhidro. Se filtra la solución y se la deja reposar durante 2 horas. Se recoge por filtración el sólido formado y se le recrystaliza en etanol anhidro. Se obtiene la sal de trietanolamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a
- 30.

404401 - 45 -



138-139°C (216 g).

5. Reemplazando la trietanolamina por la dietilamina y la trietilamina, se prepara la sal de dietilamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona que contiene 0,4 moles de agua de cristalización que funde a 138-142°C y la sal de trietilamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 184-197°C.

EJEMPLO 6

10. Se mantiene al reflujo durante 5 minutos una mezcla de 4,0 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, 4 ml de dietanolamina y 40 ml de etanol anhidro. Se concentra a semi-volumen y se diluye por 60 ml de éter dietílico anhidro. Se recristaliza el sólido que se separa en 55 ml de etanol anhidro. Se obtiene la sal de dietanolamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 142-143°C, (3,4 g).

15. Reemplazando la dietanolamina por la etilendiamina y la octadecilamina se prepara de la misma forma la sal de etilendiamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que contienen 0,25 moles de agua de cristalización que funde a 208-209°C (desc.) y la sal de octadecilamina de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 97-98°C.

EJEMPLO 7

25. Se mantienen al reflujo, durante 5 minutos, 1,15 g de sulfato de (dihidroxi-3,4 fenil)-1 isopropilamino-2 etanol con una solución de 0,1 g de sodio en 10 ml de etanol anhidro. Se filtra el sulfato de sodio formado y se añade 1,0 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 y se lleva al reflujo durante 5 minutos. Se filtra
- 30.



- y se diluye el filtrado con éter dietílico anhidro. Se separa un sólido que se recoge por filtración y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0,35 g de sal de (dihidroxi-3,4 fenil)-1 isopropilamino-2 etanol de la
5. aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que contiene 0,33 moles de agua de cristalización que funde a 155°C (desc.) tras reblandecimiento a 105°C.

EJEMPLO 8

- Se añaden 1,2 g de aza-8 (metoxi-2 fenil)-2
10. purinona-6 (preparada como en el ejemplo 1) a una solución caliente de 0,7 g de amino-2 (hidroximetil)-2 propanodiol-1,3 en 20 ml de etanol anhidro y se mantiene la solución al reflujo durante 5 minutos.

- Se refrigera, se añaden 60 ml de éter dietílico y se recoge por filtración un sólido. Se le lava con una mezcla de acetona y de éter dietílico y se le recristaliza en la mezcla metanol-éter dietílico. Se obtienen
15. 1,1 g de sal de amino-2 (hidroximetil)-2 propanodiol-1,3 de la aza-8 (metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 monohidratada
20. que funde a 148-152°C (desc.) tras reblandecimiento a 135°C.

- 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'
25. monofosfato por la nucleotido fosfodiesterasa cíclica microsomal en el pulmón humano.

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

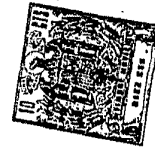
404401 - 47 -



- ^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 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 tomada 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
- 10.
- 15.
- 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).
- 20.

- 25.
- 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.



N O T A
=====

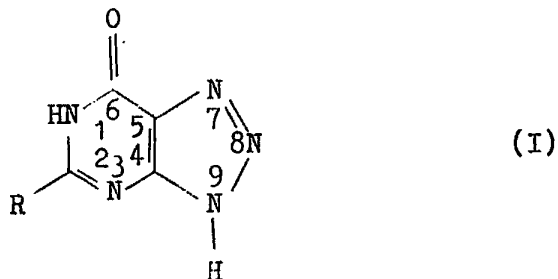
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. 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 nos.

10. y fechas siguientes: 59552/70 de 15 de diciembre de 1970, 59556/70 de 15 de diciembre de 1.970, 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 constituye la esencia del referido invento por lo que se

15. solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE DERIVADOS DE AZA-8 PURINONAS-6; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la obtención de sales farmacéuticamente aceptables de derivados de aza-8 purinonas-6, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de aza-8 purinona-6, de fórmula general:



25. uno de sus isómeros o una de sus formas tautómeras, fórmula en la que: R representa un radical fenilo o naftilo

404401



- 49 -

- no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquiloalquilo, fenoxi, aralcoxi, alquiltio, hidroxialquilo, nitro, alcanosulfonilo, alcanilo, alquiloalquilo, trifluormetileno, metilendioxo, amino, amino sustituido por uno o dos agrupamientos alquilo, fenilo, alcanilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo; una cadena alquenoil o alquinoil 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 que comprenda de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales hidroxilo, 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, alquilo recto o ramificado que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, grupos fenilalcoxi en los que las porciones alcoxi comprenden de 1 a 6 átomos de carbono; con una base farmacéuticamente aceptable y a continuación se aísla el producto formado.
25. 2.- Procedimiento para la obtención de sales farmacéuticamente aceptables de derivados de aza-8 purinas-6, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

404407

- 50 -



Esta Memoria consta de 50 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUN. 1972

MAY & BAKER LIMITED.

I. GÓMEZ ACEBO Y MODET
s. a. Firmado y Suplet. Diaz

José María

(Handwritten mark)