



1 1390 1973

Int. Cl.: E07D//A61K

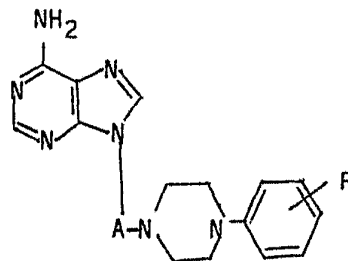
478677

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionalidad
alemana, domiciliada en Mannheim-Waldhof,
(ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE DERIVADOS DE ARILPIPERAZI-
NA DE LA ADENINA".

-----ooo000ooo-----

El presente invento se refiere a un procedimiento
para la preparación de derivados de arilpiperazina de la
adenina de fórmula general I

5



(I),

10

en que A significa una cadena alcohileno inferior de cadena
recta o ramificada y R significa hidrógeno, un átomo de ha-



lógeno o un grupo alcoxi inferior, así como a sus sales con ácidos farmacológicamente compatibles.

5 Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de la fórmula I tienen efecto antiedematoso y disminuyen la permeabilidad capilar. Pueden reprimir la liberación o la acción de histamina y de serotonina y, por consiguiente, también actúan de modo antiinflamatorio y antialérgico.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos de la fórmula I está caracterizado porque, de manera de por sí conocida, se hace reaccionar adenina, eventualmente en forma de una sal, con un derivado de arilpiperazina de la fórmula general II



15 en que A y R tienen los significados arriba citados y X representa un radical reactivo, y el producto de reacción se transforma en caso deseado, con un ácido, en una sal farmacológicamente compatible.

20 La cadena alcoholeno A de cadena recta o ramificada puede contener 2 a 5, preferentemente 3 a 4, átomos de carbono; para el radical A entran en consideración por lo tanto, por ejemplo, cadenas etileno, propileno, trimetileno, 1,2-butileno, 1,2-isobutileno, tetrametileno, 1,3-butileno, pentametileno, 1,2-amileno o 1,3-amileno. En calidad de
25 átomos de halógeno R entran en consideración flúor, cloro y bromo. El grupo alcoxi inferior R contiene 1 a 5, preferible



mente 1 a 3 átomos de carbono; puede ser de cadena recta o ramificada. Por ejemplo, entran en consideración por lo tanto radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi o neopentiloxi. Como radicales reactivos X se entienden radicales que son apropiados en la química orgánica usualmente para la alcohilación de amines. Dado que los halogenuros de alcohol y los sulfonatos reactivos son especialmente apropiados para esta reacción en calidad de radicales reactivos X, se prefieren bromo y cloro así como radicales tosiloxi, mesiloxi y brosiloxi.

La reacción de la adenina con los compuestos II se efectúa convenientemente en medio alcalino, preferiblemente en un alcohol inferior tal como, por ejemplo, en isopropanol en presencia de isopropilato de sodio. En las condiciones citadas se obtienen los compuestos I junto con pequeñas cantidades de los derivados isómeros sustituidos en posición 7, los cuales sin embargo pueden ser eliminados por simple recristalización de los productos de reacción. (Acerca de la sustitución en posición 9 de la adenina en medio alcalino véase también "The chemistry of heterocyclic compounds": Fused pyrimidines, Part II, Purines, Wiley Interscience (página 342). ("La química de compuestos heterocíclicos": pirimidinas condensadas, parte II, purine).

Los compuestos de la fórmula II son compuestos conocidos o pueden ser preparados con facilidad según métodos triviales partiendo de compuestos conocidos.



Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de manera usual por ejemplo por neutralización de los compuestos I con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico o ácido succínico.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas por vía enteral y parenteral en forma líquida o sólida. En este caso entran en consideración todas las formas usuales de administración, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, etc. En calidad de medio para inyección se utiliza preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones para inyección tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y agentes tampón. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etiléndiamino-tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli (óxido de etileno) líquido) con el fin de regular la viscosidad. Las sustancias excipientes líquidas para soluciones para inyección deben ser estériles y son cargadas preferentemente en ampollas. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícidos muy dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, esteara-



to de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilén-glicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

5 En el Ejemplo siguiente se describe con más detalle la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento.

EJEMPLO

9- $\sqrt{3}$ -(4-fenilpiperazino)-propil 7-adenina

10 1,61 g de sodio son disueltos en 175 ml de isopropanol. A esta solución se añaden 9,4 g de adenina, se calienta durante 10 minutos a reflujo, se enfría y se agregan 17,2 g de cloruro de 3-(4-fenilpiperazino)-propilo en 25 ml de isopropanol. Esta mezcla es calentada a reflujo con agitación durante 8 horas. Después de esto se filtra con succión en frío y a 15 partir del residuo se separa por lavado con agua cloruro de sodio. El producto lavado con agua y secado es recristalizado en dioxano. Se obtienen 14,1 g de 9- $\sqrt{3}$ -(4-fenilpiperazino)-propil 7-adenina (58% de la teoría) de punto de fusión 187-188°C.

20 De manera análoga se obtienen:

9- $\sqrt{3}$ -(4-fenilpiperazino)-2-metil-propil 7-adenina

a partir de adenina y cloruro de 3-(4-fenilpiperazino)-2-metil-propilo: rendimiento 64% de la teoría, punto de fusión 177-178°C (en dioxano-éter).

25 9- $\left\{ 3-\sqrt{4}-(2\text{-clorofenil})\text{-piperazino } 7\text{-propil} \right\}$ -adenina

a partir de adenina y cloruro de 3- $\sqrt{4}$ -(2-clorofenil)-piperazino



zino 7-propilo: rendimiento 58% de la teoría, punto de fusión 155-156°C. (en isopropanol-éster).

9-{3-4-(3-clorofenil)-piperazino 7-propil}-adenina

5 a partir de adenina y cloruro de 3-4-(3-clorofenil)-piperazino 7-propilo: rendimiento 58% de la teoría, punto de fusión 181-182°C. (en dioxano-éster).

9-{3-4-(4-clorofenil)-piperazino 7-propil}-adenina

10 a partir de adenina y cloruro de 3-4-(4-clorofenil)-piperazino 7-propilo: rendimiento 75% de la teoría, punto de fusión 200-202°C. (en deioxano).

9-{3-4-(2-metoxifenil)-piperazino 7-propil}-adenina

a partir de adenina y cloruro de 3-4-(2-metoxifenil)-piperazino 7-propilo: rendimiento 56% de la teoría, punto de fusión 172-174°C (en isopropanol).

15 9-{3-4-(4-metoxifenil)-piperazino 7-propil}-adenina

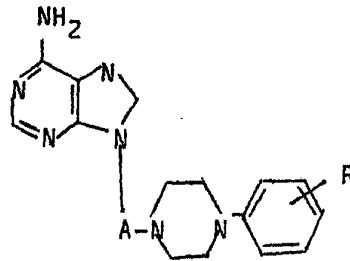
a partir de adenina y cloruro de 3-4-(4-metoxifenil)-piperazino 7-propilo: rendimiento 58% de la teoría, punto de fusión 185-186°C (en etanol/agua).

N O T A

20 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de arilpiperazina de la adenina de la fórmula general I

M/G

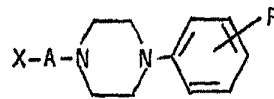


(I),

5

en que A significa una cadena alcoholeno inferior de cadena rec-
ta o ramificada y R significa hidrógeno, un átomo de halógeno o
un grupo alcoxi inferior, así como de sus sales farmacológica-
mente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar ade-
nina, eventualmente en forma de una sal, con un derivado de
arilpiperazina de la fórmula general II

10



(II),

en que A y R tienen los significados arriba citados y X repre-
senta un radical reactivo, y el producto de reacción se trans-
forma en caso deseado, con un ácido, en una sal farmacologi-
camente competitiva.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se hace reaccionar adenina con un derivado de
arilpiperazina de la fórmula general II, en que X representa
un átomo de cloro o bromo o un radical tosiloxi, mesiloxi o
brosiloxi.

20

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ARILPIPERAZINA DE LA ADENINA".

ME



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 SEP. 1973

A handwritten signature in cursive script, appearing to be 'Francisco' or similar, with a horizontal line underneath.

Handwritten initials 'amE' in a cursive script.