



427218

F.C. 19-1-76

PATENTE DE INVENCION

Ref: CASE 754.

427218

COZD//AGIK

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AZAPURINONAS

=====

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

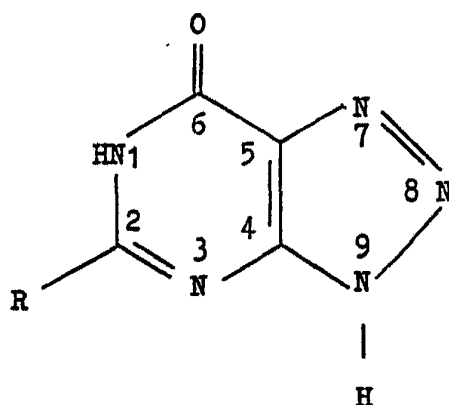
=====

El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de azapurinonas.

Se conocen, por la patente belga 776.683, de la firma solicitante, azapurinonas de fórmula general:



5



(I)

10

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

En esta fórmula, R representa:

15

- un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno (con preferencia flúor, cloro, bromo), radicales hidroxilo, alquilo, fenilalquilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquiloalquiloxi, fenoxi, aralcoxi (en particular fenilalquiloxi), alquiltio, hidroxialquilo, nitro, alcanosulfonilo, alcancilo, alquiloalcarbonilo, trifluormetilo, metilendioxi, amino, amino sustituido por uno o dos grupos alquilo, fenilo, alcancilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo);

20

- una cadena alquenoil o alquinoil recta o ramificada que comprende de 2 a 6 átomos de carbono;

25

- un radical cicloalquilo que comprende 3 a 8 átomos de carbono;

- un radical alquilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, recto o ramificado;

30

- un radical alquilo recto o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o varios átomos de

427218

- 3 -



5 halógeno, radicales hidroxilo, cicloalquilo que comprenden de 3 a 8 átomos de carbono, alquiloxi recto o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo recto o ramificado que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi rectos o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, fenilalcoxi (por ejemplo benziloxi) en el cual las porciones alcoxi comprenden de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En esta patente, a menos que se especifique lo contrario:

- 15 - los radicales alquilo y las porciones alquilo de los grupos fenilalquilo, alquiltio, aralcoxi, alcanilo, alcanosulfonilo, hidroxialquilo, alquiloxicarbonilo presentes como sustituyentes de R, cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- 20 - 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 rectos o ramificados;
- 25 - los radicales alcoxi presentes como sustituyentes de los grupos cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituidos, comprenden de 1 a 10 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;
- 30 - los radicales alquilo y alcanilo que sustituyen grupos



amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido y las porciones alcanosulfonilo, sustituidos de los grupos amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, comprenden 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser rectos o ramificados;

5 - los radicales fenoxi presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituidos y el grupo fenilo sustituyente del radical amino presente como sustituyente cuando R representa un radical fenilo o naftilo, pueden sustituirse por uno o varios átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o por una cadena alquilo o alquilo-

10 xi que comprenda de 1 a 6 átomos de carbono;

- las porciones arilo (por ejemplo fenilo) de los grupos aralcoxi presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo sustituido, pueden sustituirse por uno o varios átomos de halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, de los grupos alquilo o alquiloxi rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro;

15 - los grupos areno (por ejemplo benceno) de los grupos arenosulfonilo que sustituyen grupos amino presentes como sustituyentes cuando R representa un radical fenilo o naftilo, pueden sustituirse por uno o varios radicales alquilo rectos o ramificados que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono (por

20 ejemplo metilo).

25

Como es bien conocido por la teoría, los compuestos de fórmula (I) pueden existir bajo formas tautómeras en las cuales cada uno de los átomos de hidrógeno representados en posición 1 y 9 pueden situarse sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno en 1, 3, 7, 8 y 9 ó sobre el oxígeno uni-

30

427218

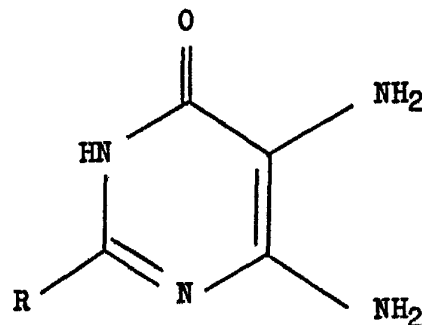
- 5 -



do al átomo de carbono en posición 6. Todas estas formas pueden estar presentes en mayor o menor proporción y se hallan en equilibrio dinámico una con otra. Además en ciertos casos el sustituyente R contribuye a la isomería óptica y a la estereoisomería de los productos.

Todas estas formas se hallan comprendidas en el campo de la patente belga 776.683.

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



(II)

en la cual R se define como anteriormente, por acción de una fuente de ácido nitroso, por ejemplo un nitrito de metal alcalino (tal como el nitrito de sodio o de potasio) con un ácido, por ejemplo una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico, que constituye con preferencia el medio reaccional a una temperatura próxima al 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:

427218

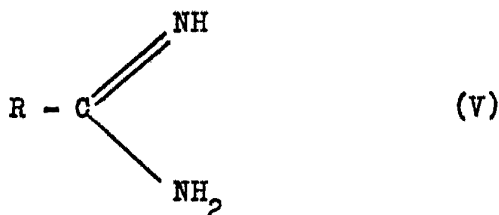
- 7 -



flujo.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por acción de los ácidos de fórmula general H_nX (definiéndose X y n como anteriormente) sobre un compuesto de fórmula general:

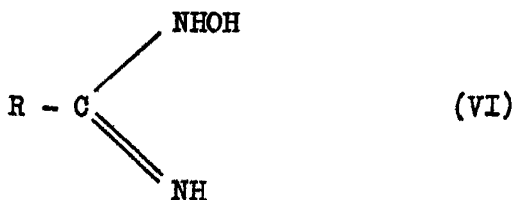
5



10

(en la cual R se define como anteriormente); estos pueden a su vez prepararse por ejemplo por hidrogenación catalítica de compuestos de fórmula general:

15



20

en la cual R se define como anteriormente, con preferencia empleando el níquel Raney como catalizador.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por reacción de clorhidrato de hidroxilamina con un compuesto de fórmula general:

25



(en la cual R se define como anteriormente) en presencia de

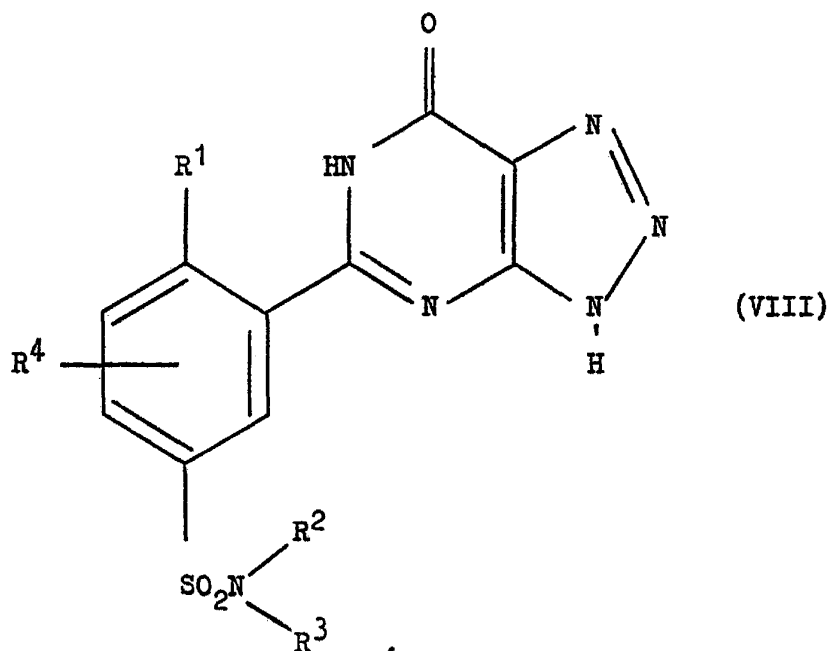


un catalizador básico en un disolvente conveniente por ejemplo el carbonato de sodio en etanol acuoso, hidruro de sodio en etilcelosolve o trietilamina que puede en este caso servir de disolvente.

5 Las aza-8 purinonas-6 así descritas poseen interesantes propiedades farmacológicas, utilizables en particular para el tratamiento de desórdenes respiratorios causados por la interacción de los anticuerpos fijos de los tejidos con antígenos específicos tales como asma bronquial alérgica.

10 El presente invento comprende un procedimiento de preparación de azapurinonas de fórmula general:

15



20

25

así como de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

En esta fórmula general: R¹ representa un grupo hidroxil, un radical alquiloxi o alquiltio que comprende de 1 a 10 y con preferencia de 1 a 3 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada; R² representa un átomo de hidrógeno,

427218

- 9 -



5 un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo de cadena recta o ramificada que comprende hasta 10 átomos de carbono y que pueden comprender uno o varios sustituyentes seleccionados entre los grupos hidroxí, fenilo y cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono; un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo que puede llevar uno o varios sustituyentes seleccionados entre: los grupos alquilos o alquiloxi que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de halógeno (por ejemplo cloro), los grupos nitro y trifluorometilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo de cadena recta o ramificada que comprende hasta 10 átomos de carbono y que pueden portar uno o varios sustituyentes seleccionados entre los grupos hidroxí, fenilo, cicloalquilo que comprenden de 3 a 8 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, pudiendo además representar el grupo $-NR^2R^3$ un radical heterocíclico de 5, 6, ó 7 eslabones que pueden comprender uno o varios heteroátomos suplementarios (por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre) y que puede sustituirse por uno o varios radicales alquilos de cadena recta o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo piperidino, pirrolidinil-1, morfolino); R^4 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo.

25 Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto, de fórmula:

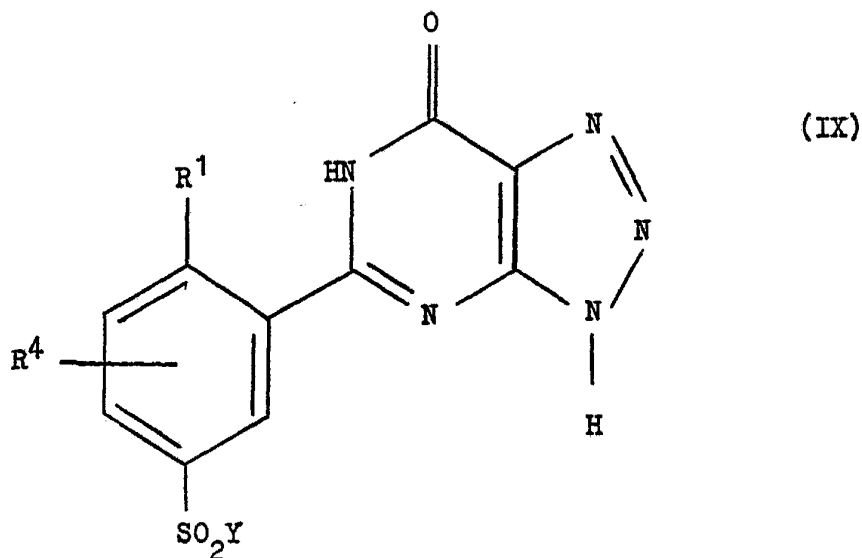




5

10

15



(en la cual R^1 y R^4 se definen como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, más especialmente un átomo de cloro) con un compuesto de fórmula general:

20



25

en la cual R^2 y R^3 se definen como anteriormente.

Se efectúa generalmente la reacción a una temperatura comprendida entre 0 y 150°C, eventualmente en presencia de un disolvente, por ejemplo agua o un alcohol que comprende de 1 a 3 átomos de carbono o una mezcla de tal alcohol con agua, o sulfolano, y eventualmente en presencia de una amina

30

427218

- 11 -

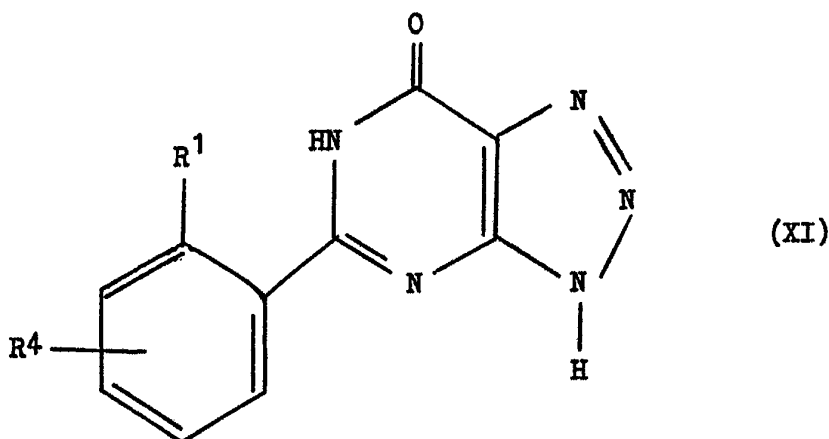


terciaria tal como bis-dimetilamino-1,8 naftaleno o la piri-
dina que puede servir de disolvente.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (IX)
a partir de compuestos de fórmula general:

5

10



(XI)

15

en la cual R¹ y R⁴ se definen como anteriormente, utilizando
los métodos usuales de introducción de un grupo -SO₂Y (defi-
niéndose Y como anteriormente); por ejemplo, cuando Y repre-
senta un átomo de cloro, por acción del ácido clorosulfónico
a una temperatura de 0°C o próxima a los 0°C.

20

Los compuestos de fórmula (XI) pueden a su vez prepa-
rarse como se describe en la patente belga citada anteriormen-
te.

25

Estos compuestos en forma libre o de sales farmacéu-
ticamente aceptables presentan propiedades farmacológicas si-
milares a las de las aza-8 purinonas-6 a las cuales se hace
anteriormente referencia.

30

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII) su-
primen la reacción anafiláctica cutánea pasiva (PCA) que re-
sulta de la combinación de las reaginas tisulares con los an-
tígenos apropiados (denominada combinación reaginina-alérge-



na), conduciéndose las pruebas de forma esencialmente similar a la descrita por Ogilvie Nature (Londres) 204, 91-92 (1.964); Immunology 12, 112-131 (1.967) 7.

5 En el método utilizado para las pruebas se recogen los sueros de ratas infestadas por larvas de un nematodo parásito; *Nippostrongylus brasiliensis*. Como consecuencia de esta infestación se forman reaginas en el mamífero huésped que se encuentran en los sueros de estos animales.

10 De otras ratas, no infestadas, reciben inyecciones intradérmicas de diluciones apropiadas de estos sueros y cuarenta y ocho horas después se les administra por vía intravenosa el alérgeno al mismo tiempo que azul Evans.

15 El alérgeno consiste en el flúido que flota tras la centrifugación de un homogéneo de *Nippostrongylus brasiliensis* adultos macerados en la solución de Tyrode. Las zonas en las cuales se producen reacciones de anafilaxia pasiva cutánea (PCA) se reconocen por una efusión de azul Evans desde el 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 reagina-alérgeno.

20 Los compuestos de fórmula (VIII) administrados a ratas por vía intravenosa justamente antes de la inyección del alérgeno a dosis que van por ejemplo de 0,001 a 2,0 mg/Kg pueden prevenir el desarrollo de la reacción.

30 Los compuestos de fórmula (VIII) particularmente interesantes son aquellos en cuya fórmula R^1 representa el grupo propoxi, R^2 y R^3 representan ámbos radicales alquilo, siendo con preferencia al menos uno de estos radicales rami-

427218

- 13 -



ficado.

Pueden citarse por ejemplo: aza-8 (N,N-dimetilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6; aza-8 (N,N-dietilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6; aza-8 (N,N-dipropilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, y más especialmente la aza-8-(N-isopropil N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6; así como las sales farmacéuticamente aceptables de estos productos.

Otros compuestos importantes son aquellos en cuya fórmula R^1 representa el grupo propoxi y R^2 representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido, por ejemplo: aza-8 (N-fenilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, así como N[(aza-8 oxo-6 purinil-2)-3 propoxi-4 bencenosulfonil] morfina y aza-8 [(N-ciclohexil N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6].

Estos compuestos pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas en todas las formas usuales muy particularmente en forma de aerosoles autopropulsivos alimentados en dosis unitarias.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ponerse en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Por "sales farmacéuticamente aceptables" se entienden aquellas cuyos cationes son suficientemente inofensivos para el organismo animal cuando se utilizan a dosis terapéuticas para que los efectos benéficos del compuesto de base no sean perturbados por efectos secundarios imputables a estos cationes. Como sales que convienen pueden citarse las sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio y de potasio, las sales de amonio, las sales de aminas conocidas por ser farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etilendia-



mina, colina, dietanolamina, trietanolamina, octadecilamina,
(dihidroxi-3,4 fenil)-1 isopropilamino-2-etanol.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden pre-
pararse por reacción de las cantidades estequiométricas de
un compuesto de fórmula (VIII) y de la base apropiada, es de-
cir, una base tal como la que se describe más arriba, por
ejemplo en caliente con o sin un disolvente apropiado.

10 Con preferencia, la sal formada se recristaliza en
un disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente hidroxila-
do tal como un alcohol.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de
productos según el invento.

Ejemplo 1

15 Se disuelven 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 pro-
poxi-2 fenil)-2 purinona-6, a temperatura ordinaria, en una
solución agitada de dimetilamina en etanol (75 ml a 33 % p/v).
Se agita además 90 minutos y se caldea al baño de vapor du-
rante 10 minutos. Se elimina al vacío los compuestos más vo-
20 látiles y se obtiene un aceite que es tomado de nuevo por
50 ml de agua contentiva de algunas gotas de la solución eta-
nólica de dimetilamina precedente. Se filtra y acidifica el
filtrado a un valor pH de 1 con ayuda de ácido clorhídrico
concentrado. Se recristaliza en etanol acuoso el precipitado
25 cristalino blanco obtenido, y se seca a 140°C bajo 10 mm de
mercurio. Se obtiene 2,45 g de aza-8 (N,N-dimetilsulfamoil-5
propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 227-229°C.

30 Operando de la misma forma (salvo utilización de
diferentes tiempos de reacción de los mencionados) pero reem-
plazando la solución etanólica de dimetilamina por las canti-



dades correspondientes de las soluciones siguientes: solución
 acuosa de metilamina (25 % p/v); amoniaco (densidad 0,880);
 solución acuosa de t-butilamina (35 % p/v), (duración de
 reacción 24 h); solución acuosa de etilamina (35 % p/v); so-
 5 lución acuosa de metilamino-2 etanol (30 % p/v); solución
 acuosa de desoxi-1 metilamino-1 sorbitol (50 % p/v), (dura-
 ción de reacción 24 horas); solución acuosa de amino-1 deso-
 xi-1 sorbitol (50 % p/v) (duración de reacción 24 horas); so-
 lución acuosa de pirrolidina (30 % p/v); solución de hexila-
 10 mina (a 30 % en etanol acuoso a 50 % p/v) (duración de reac-
 ción 210 minutos); solución acuosa de N-metil butilamina (a
 30 % p/v) (duración de reacción 24 horas); solución acuosa
 de dietilamina (a 30 % p/v) (duración de reacción 24 horas);
 solución acuosa de N-metilisopropilamina (a 40 % p/v) (dura-
 15 ción de reacción 24 horas); solución etanólica de N-metilben-
 cilamina (a 12 % p/v) (duración de reacción 24 horas); solu-
 ción etanólica de N-metilciclohexilamina (a 33 % p/v) (dura-
 ción de reacción 24 horas); solución de dipropilamina (a 33 %
 p/v en etanol acuoso al 50 % p/v) (duración de reacción 24
 20 horas), se obtienen respectivamente las: aza-8 (N-metilsul-
 famoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 227-228
 °C (tras eliminación del etanol de cristalización por una
 disolución en amoniaco 2N hirviente, reprecipitación por áci-
 do clorhídrico concentrado y secado a 140°C bajo 10 mm de mer-
 25 curio); aza-8 (propoxi-2 sulfamoil-5 fenil)-2 purinona-6,
 que funde a 271-272°C (tras recristalización en ácido acéti-
 co); aza-8 (N-t-butilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-
 -6, que funde a 240-242°C; aza-8 (N-etilsulfamoil-5 propoxi-2
 fenil)-2 purinona-6, que funde a 240-241°C (tras recristaliza-
 30 ción en etanol); aza-8 \int (N-(hidroxi-2 etil)-N-metilsulfamoil)-



5 -5 propoxi-2 fenil-2 purinona-6, que funde a 216-217°C (tras
recristalización en etanol); N-(aza-8 oxo-6 purinil-2)-3 pro-
poxi-4 bencenosulfonil-7 desoxi-1 metil-amino-1 sorbitol, que
funde a 183,5-185°C (tras recristalización en agua); N-(aza-
8 oxo-6 purinil-2)-3 propoxi-4 bencenosulfonil-7-amino-1 de-
soxi-1 sorbitol, que funde a 205-207,5°C (tras recristaliza-
ción en agua); N-(aza-8 oxo-6 purinil-2)-3 propoxi-4 bence-
nosulfonil-7-pirrolidina, que funde a 250-251°C (tras recr-
10 cristalización en etanol); aza-8 (N-hexilsulfamoil-5 propoxi-2
fenil)-2 purinona-6, que funde a 153-155°C (tras recristaliza-
ción en metanol y secado a 100°C bajo 10 mm de mercurio);
aza-8 (N-butil N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purino-
na-6, que funde a 178-179°C; aza-8 (N,N-dietilsulfamoil-5 pro-
poxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 228-229°C (tras puri-
15 ficación en amoniaco 2N caliente y reprecipitación por ácido
clorhídrico concentrado); aza-8 (N-isopropil, N-metilsulfa-
moil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 257,5°-258
°C (tras recristalización en acetonitrilo); aza-8 (N-bencil,
N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a
20 132-133°C tras recristalización en etanol; aza-8 (N-ciclohe-
xil N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que fun-
de a 216-217°C; aza-8 (N,N-dipropilsulfamoil-5 propoxi-2 fe-
nil)-2 purinona-6, que funde a 110-114°C (tras recristaliza-
ción en ácido acético acuoso y que contiene 1 mol de ácido
25 acético de cristalización por mol).

Operando igualmente de forma análoga, pero reempla-
zando la aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6
utilizada como producto de partida por aza-8 (clorosulfonil-5
metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, se prepara la aza-8 (N,N-dime-
30 tilsulfamoil-5-metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 266-

427218

- 17 -



267°C.

5 Operando igualmente de forma análoga partiendo de
aza-8 (clorosulfonil-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 pero re-
emplazando la solución etanólica de dimetilamina por las can-
tidades correspondientes de: solución acuosa de isopropilami-
na (a 33 % p/v); solución acuosa de t-butilamina (a 33 % p/v);
y solución acuosa de N-metilisopropilamina (a 40 % p/v), se
preparan respectivamente las: aza-8 (N-isopropilsulfamoil-5
metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 274-275°C (tras re-
10 cristalización en ácido acético acuoso); aza-8 (N-t-butilsul-
famoil-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 233-235°C
(tras recristalización en ácido acético acuoso); y aza-8 (N-
-isopropil-N-metilsulfamoil-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6,
que funde a 223-225°C (tras purificación en amoniaco 2N ca-
15 liente y reprecipitación por ácido clorhídrico concentrado).

La aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 puri-
nona-6, utilizada como producto de partida, se ha preparado
como sigue:

20 Se disuelven 5,0 g de aza-8 (propoxi-2 fenil)-2 pu-
rinona-6 (preparado como se describe en el ejemplo 1 de la
patente belga 776.683) progresivamente y bajo agitación en
35 ml de ácido clorosulfónico, manteniéndose la temperatura
entre 0 y 5°C. Se deja reposar a esta temperatura durante 48
horas y se desliza lentamente la mezcla en 150 g de hielo
25 conservando la temperatura entre 0 y 5°C. Se recoge el preci-
pitado por filtración, se lava bien con agua helada y se se-
ca en desecador. Se obtienen 6,0 g de aza-8 (clorosulfonil-5
propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 suficientemente pura para ser
utilizada sin otra purificación para la fase siguiente.

30 Operando de forma análoga, pero partiendo de aza-8



(metoxi-2 fenil)-2 purinona-6 (preparada a su vez como se describe en el ejemplo 1 de la patente belga 776.683) se prepara la aza-8 (clorosulfonil-5 metoxi-2 fenil)-2 purinona-6.

Ejemplo 2

5

Se agregan 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 (preparada como en el ejemplo 1) a una solución agitada de 5 ml de bencilamina en 50 ml de etanol anhidro a temperatura ambiente.

10

Se agita la mezcla durante otras 2 horas a temperatura de laboratorio y se calienta a reflujo durante 1 hora.

15

Se enfría la mezcla y se agita el precipitado sólido obtenido en ácido clorhídrico 2N a 60°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se recoge el sólido por filtración. Se recristaliza en metanol con tratamiento al carbón decolorante y se seca a 100°C bajo 10 mm de mercurio. Se obtienen 2,74 g de aza-8 (N-bencilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 150-151°C.

Ejemplo 3

20

Se agita y calienta a reflujo durante 90 minutos una mezcla de 50 ml de morfolina y de 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 (preparada como en el ejemplo 1). Se elimina al vacío el exceso de morfolina y se disuelve el residuo en amoníaco 2N caliente. Se elimina el insoluble por filtración y se acidifica a un valor pH de 1 con ayuda de ácido clorhídrico concentrado. Se recristaliza el precipitado sólido obtenido en etanol y se seca a 140°C en 10 mm de mercurio. Se obtienen 2,28 g de N-[(aza-8 oxo-6 purinil-2)-3 propoxi-4-benceno-sulfonil] morfolina, que funde a

30



248-249°C.

Operando de forma análoga pero reemplazando la morfina por la cantidad equivalente de piperidina se prepara la N-[(aza-8 oxo-6 purinil-2)-3 propoxi-4 bencenosulfonil]piperidina, que funde a 270-271°C (tras recristalización en etanol acuoso).

Ejemplo 4

Se agregan lentamente, a 0°C, 2,5 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 (preparado como en el ejemplo 1) a una solución de 1,5 g de N-metilanilina pura en 50 ml de piridina anhidra.

Se agita a esta temperatura durante 2 horas y después durante otras 24 horas a temperatura ambiente. Se recoge por filtración el precipitado formado y se agita durante 1 hora con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. Se obtiene un sólido blanco que se recristaliza en ácido acético acuoso y se seca a 140°C en 10 mm de mercurio. Se obtienen 1,2 g de aza-8 (N-metil-N-fenilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 250-251°C.

Operando de forma análoga, pero reemplazando la N-metil-anilina por la cantidad correspondiente de anilina, se prepara la aza-8 (N-fenilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que funde a 253-254°C (tras recristalización en ácido acético acuoso).

Ejemplo 5

Se ponen en suspensión 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 en 50 ml de piridina anhidra y se agregan 5,0 g de o-anisidina. Se agita la mezcla



5 y se calienta a 60° durante 24 horas. Se evapora en seco bajo vacío y se toma nuevamente el residuo por 100 ml de ácido clorhídrico 2N. Por enfriamiento sobre hielo se transforma el aceite formado gradualmente en sólido. Se disuelve este sólido en amoníaco diluido y se ajusta el valor pH a 8 con ayuda de ácido clorhídrico concentrado.

10 Se filtra para eliminar cualquier precipitado sólido y se ajusta el valor pH del filtrado a 1 con ayuda de ácido clorhídrico concentrado. Se forma un sólido que se trata nuevamente con amoníaco y después con ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene 0,65 g de aza-8 Δ N (metoxi-2 fenil) sulfamoyl-5 propoxi-2 fenil Δ -2 purinona-6, que funde a 139-142°C.

15 Operando de forma análoga pero reemplazando la o-anisidina por las cantidades correspondientes de m-anisidina, p-anisidina y trifluormetil-3 anilina, se preparan respectivamente las: aza-8 Δ N (metoxi-3 fenil) sulfamoyl-5 propoxi-2 fenil Δ -2 purinona-6, que funde a 137-139°C, aza-8 Δ N (metoxi-4 fenil) sulfamoyl-5 propoxi-2 fenil Δ -2 purinona-6, que funde a 150-152°C, aza-8 Δ N (trifluormetil-3 fenil) sulfamoyl-5 propoxi-2 fenil Δ -2 purinona-6, que funde a 150-152°C.

Ejemplo 6

25 Se agregan lentamente con agitación, 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 a una solución de 30 ml de dihexilamina en 30 ml de etanol. Se agita además 24 horas a temperatura ambiente y después se elimina el etanol al vacío.

30 Se obtiene un aceite que se diluye con 250 ml de éter de petróleo (fracción 40-60°C). Se recogen por filtra-



5 ción los sólidos que han precipitado y se lavan con éter de
petróleo. Se disuelven estos sólidos en sosa 2N y se extrae
esta solución por 3 veces con 50 ml de éter de petróleo (frac
ción 40-60°C). Se acidifica la capa acuosa a pH 1 con ayuda
de ácido clorhídrico concentrado y se agita la solución re-
sultante con 100 ml de cloroformo. Se elimina por filtración
cualquier sólido que quede no disuelto; se separa la capa or
gánica, se lava por 2 veces con 20 ml de agua y se seca so-
bre sulfato de sodio. Se elimina el cloroformo y se obtiene
10 un aceite que cristaliza por raspadura. Tras recristalización
en etanol acuoso se obtiene 0,9 g de aza-8 (N,N-dihexilsul-
famoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 125,5 -
128,5°C).

15 Ejemplo 7

Se agregan lentamente 7,7 g de aza-8 (clorosulfo-
nil-5 metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 recién preparada
a 180 ml de una solución agitada de metilamina en etanol (a
33 % p/v). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante
20 210 minutos y después se caldea al baño de vapor durante 10
minutos. Se evapora en seco y después se pone el residuo en
suspensión de agua y se agrega una solución acuosa de metil-
amina (a 40 % p/v) para obtener una solución clara. Se trata
esta solución al carbón decolorante, se filtra, se enfría en
25 hielo y se acidifica a un valor pH de 1 con ayuda de ácido
clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración el sólido
amarillo claro formado, y se lava con agua y se recristaliza
en isopropanol. Se obtienen 6,78 g de aza-8 (metil-4 N-metil
sulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 254 -
30 257°C (con descomposición).



Se purifica una muestra (1,5 g) de este producto por disolución en una solución acuosa diluida de amoníaco, filtración y acidificación en ácido acético glacial. Se calienta la mezcla ácida para obtener una solución clara que se deja enfriar. Se obtienen 1,2 g de cristales de aza-8 (metil-4 N-metilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 259-260°C (con descomposición).

Operando de forma similar, pero reemplazando la solución de metilamina por las soluciones siguientes: solución etanólica de dimetilamina (a 25 % p/v); amoníaco (acuoso) (densidad 0,880); y solución acuosa de t-butilamina (a 33 % p/v); se preparan respectivamente las: aza-8 (metil-4 N,N-dimetilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 256-257°C; aza-8 (metil-4 propoxi-2 sulfamoil-5 fenil)-2 purinona-6, que funde a 299-300°C (con descomposición) tras recristalización en etanol; y aza-8 (N-t-butilsulfamoil-5 metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 233-235°C.

La aza-8 (clorosulfonil)-5 metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 utilizada como producto de partida se prepara como sigue:

Se disuelven, a 0°C, con agitación, 28,5 g de aza-8 (metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 en 150 ml de ácido clorosulfónico y se conserva la mezcla a 0°C en recipiente cerrado durante 40 horas. Se agrega la mezcla gota a gota, con precaución, a 500 ml de una mezcla de hielo y de agua, con enfriamiento externo para conservar la temperatura por debajo de 3°C. Se agita aún durante 10 minutos, se recogen por filtración 32 g de aza-8 (clorosulfonil-5 metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 que se lava con agua y se seca al vacío sobre anhídrido fosfórico.

427218

- 23 -



La aza-8 (metil-4 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 213-215°C, utilizada como producto de partida, ha sido preparada a partir de metil-4 salicilamida según el método descrito en la patente belga 766.683 pasando por los productos siguientes: metil-4 propoxi-2 benzamida, que funde a 140-141°C; clorhidrato de metil-4 propoxi-2 benzamidina; amino-6 (metil-4 propoxi-2 fenil)-2 nitroso-5 pirimidona-4, que funde a 229-234°C; y diamino-5,6 (metil-4 propoxi-2 fenil)-2 pirimidona-4, que funde a 182-183°C.

La metil-4 salicilamida (que funde a 184-186°C) ha sido preparada a partir de metil-4 salicilato de metilo (Behal et Tiffeneau, Bull. Soc. Chim. [4], 3, 730 (1.908) por adaptación del método descrito por Goldbeck, Ber. deutschen Chem. Ges. 24, 3659 (1.891) para la preparación de la metil-5 salicilamida.

Ejemplo 8

Se agita y calienta a 60°C durante una noche una mezcla de 1,85 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, de 0,87 g de N-etil-isopropilamina y de 1,07 g de bis(dimetilamino)-1,8 naftaleno en 15 ml de sulfolano.

Se deja enfriar y se agregan a 100 ml de ácido clorhídrico (a 25 % en peso). Se recoge por filtración el precipitado sólido, se lava bien con agua y se agita durante 10 minutos con 100 ml de una solución acuosa N de carbonato de sodio. Se elimina el insoluble por filtración y se acidifica el filtrado por ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración el precipitado formado y se lava bien con agua hirviendo y después con agua fría.

Se disuelve el sólido en sosa 2N y se lava la so-



lución con éter de petróleo (fracción 40-60°C). Se acidifica la capa acuosa por ácido clorhídrico. Se extrae el precipitado formado por acetato de etilo, se lava el extracto con agua, se seca y se evapora. Se disuelve el residuo en amoníaco acuoso y se reprecipita por ácido clorhídrico.

Por recristalización en ácido acético se obtiene 0,17 g de aza-8 (N-etil N-isopropilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 154-157°C.

Operando de forma análoga, pero utilizando en lugar de la N-etil isopropilamina la cantidad correspondiente de N-metil secbutilamina, se prepara la aza-8 (N-metil N-secbutilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 224°C tras recristalización en isopropanol.

Ejemplo 9

Se agregan lentamente con enfriamiento y agitación 3,7 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 a 50 ml de una solución acuosa de isopropilamina (a 33 % en peso). Se agita 3 horas a temperatura ambiente y se evapora a presión reducida. Se pone el residuo en suspensión en 50 ml de agua, se agregan 5 ml de isopropilamina y se calienta la mezcla al baño de vapor hasta la obtención de una solución. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado, se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua, se seca y recristaliza en ácido acético acuoso. Se obtienen 2,0 g de aza-8 (N-isopropilsulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 272-274°C con descomposición.

Ejemplo 10

Se agregan 2,5 g de dimetilánilina-2,6 a una sus-

427218

- 25 -



5 pensión agitada de 1,85 g de aza-8 (clorosulfonil-5 prop.xi-2
fenil)-2 purinona-6 en 40 ml de piridina anhidra. Se agita la
mezcla y se caldea a reflujo durante 20 horas. Se elimina el
disolvente al vacío y se recupera el residuo por 100 ml de
10 ácido clorhídrico 2N. Se calienta agitando al baño de vapor
durante 5 minutos. Por enfriamiento se separa una goma que se
solidifica gradualmente. Por recristalización en isopropanol
(con tratamiento al carbón decolorante) se obtienen 1,04 g de
aza-8 Δ N(dimetil-2,6 fenil) sulfamoil-5 propoxi-2 fenil-2 pu
rinona-6, que funde a 240-242°C.

Ejemplo 11

15 Se agita y caldea, a 110-115°C, durante 20 horas,
una mezcla de 1,85 g de aza-8 (clorosulfonil-5 propoxi-2 fe-
nil)-2 purinona-6, 1,28 g de cloro-4 anilina y 1,07 g de bis
(dimetilamino)-1,8 naftaleno en 10 ml de sulfolano anhidro.
Se vierte la mezcla en 100 ml de ácido clorhídrico 2N y se
enfria, formando un alquitran oscuro.

20 La mayor parte de este alquitran se disuelve en
100 ml de amoniaco 2N caliente. Se trata al carbón decoloran
te y reprecipita el producto por adición de ácido clorhídrico
concentrado. Se repite esta purificación por el tratamiento
ácido-base, y por una recristalización final en ácido acéti-
co acuoso, se obtiene 0,67 g de aza-8 Δ N-(cloro-4 fenil) sul
25 famoil-5 propoxi-2 fenil-2 purinona-6, que funde a 157-164°C.

Operando de forma análoga, pero reemplazando la
cloro-4 anilina por la cantidad correspondiente de nitro-4
anilina, se prepara la aza-8 Δ N(nitro-4 fenil) sulfamoil-5
propoxi-2 fenil-2 purinona-6, que funde a 170-174°C.

Ejemplo 12

5 Se calienta a reflujo una mezcla de 0,36 g de aza-
-8 (N-metil-sulfamoil-5 propoxi-2 fenil)-2 purinona-6 y de
0,16 g de trietanolamina en 15 ml de etanol anhidro hasta la
obtención de una solución. Se recoge por filtración la masa
cristalina que se forma por enfriamiento, se lava con etanol
anhidro y se recristaliza en etanol anhidro. Se obtiene 0,3
10 g de sal de trietanolamina de aza-8 (N-metilsulfamoil-5 propo-
xi-2 fenil)-2 purinona-6, que funde a 164-166°C (con descom-
posición).

- N O T A -

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en
Inglaterra, con fecha 12 de junio de 1.973, bajo el número
20 27920/73, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que con-
ceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
constituye la esencia del referido invento y por lo que se so-
licita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO-
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE AZAPURINONAS; caracterizándose
25 por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de preparación de azapurinonas,
de fórmula general:

Ry

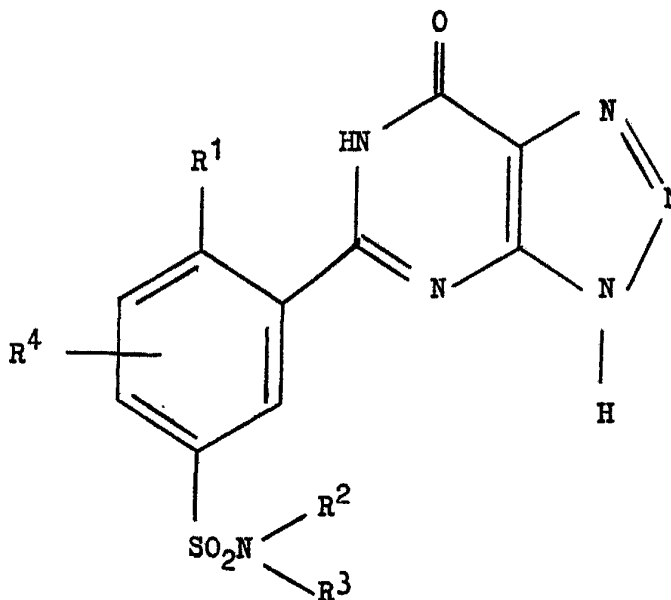
427218

- 27 -



5

10



15

20

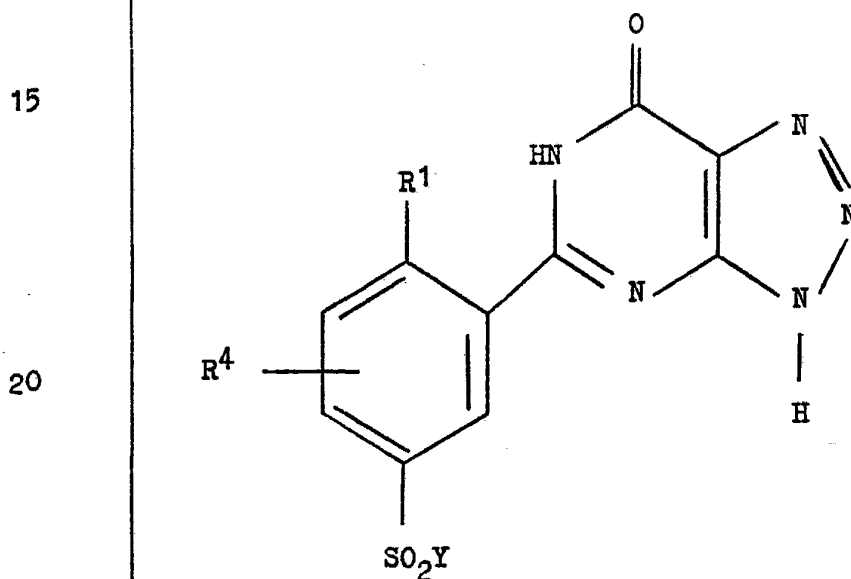
25

30

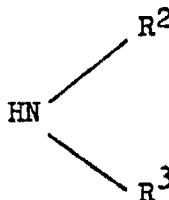
en la que: R^1 representa un grupo hidroxilo, un radical alquilo o alquiltio que comprende de 1 a 10, y con preferencia 1 a 3, átomos de carbono, de cadena recta o ramificada; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alqueno o alquinilo de cadena recta o ramificada que comprende hasta 10 átomos de carbono y que puede comprender uno o varios sustituyentes seleccionados entre los grupos hidroxilo, fenilo y cicloalquilo que comprenden de 3 a 8 átomos de carbono; un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo que puede portar uno o varios sustituyentes seleccionados entre: los grupos alquilo o alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de halógeno (por ejemplo cloro), los grupos nitro y trifluorometilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alqueno o alquinilo de cadena recta o ramificada que comprenda hasta 10 átomos de carbono y que pueden portar uno o varios sustituyentes seleccionados entre los grupos hidroxilo, fenilo, cicloalquilo que



comprenden de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono; pudiendo además representar el grupo $-NR^2R^3$ un radical heterocíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que puede comprender uno o varios heteroátomos suplementarios (por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre) y que puede ser sustituido por uno o varios radicales alquilo de cadena recta o ramificada que comprendan de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo piperidina, pirrolidinil-1, morfolino; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo; y sus sales, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



25 con un compuesto de fórmula general:



427218

- 29 -



1974

donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente e Y representa un átomo de halógeno.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa entre 0 y 150°C.

5 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se opera en agua, en un alcohol que comprende de 1 a 3 átomos de carbono, o en una mezcla de estos productos o en sulfolano.

10 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se opera en presencia de una amina terciaria.

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se opera en una amina terciaria que sirve de disolvente.

15 6^a.- Procedimiento de preparación de azapurinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 OCT. 1974

20

MAY AND BAKER LIMITED

LA UNIÓN INDUSTRIAL Y COMERCIAL
S.A. Filiales de La Unión Industrial y Comercial