



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	453460	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

453460

41 453.460 771116 CO7D 487/04

50	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
			47.618		19 de Noviembre de 1975		GRAN BRETAÑA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia)

72	INVENTOR (ES)
	D. Gilbert REGNIER; D. Roger CANEVARI; D. Jean-Claude POIGNANT y D. Michel LAUBIE

73	TITULAR (ES)
	el solicitante

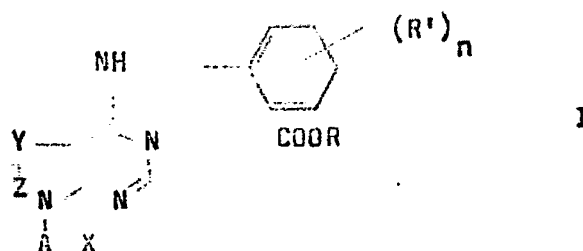
74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

UNE A - 4 MOD. 319 **CONCEDIDA** SE CONSIDERA COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA 14 SET. 1977.

Memoria Descriptiva

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados heterocíclicos de fórmula general I:

5



en donde:

10

- uno de los símbolos Y y Z representa un radical CH, y el otro representa un átomo de nitrógeno;

15

- A representa una cadena hidrocarbónica de saturada, lineal o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

- X representa un átomo de cloro, un radical hidroxí, un radical alcoxi o alquiltio teniéndose cada uno de 1 a 5 átomos de carbono;

20

- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y eventualmente sustituido por uno o dos radicales hidroxí;

25

- R' representa un átomo de halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi que tiene cada uno de 1 a 3 átomos de carbono, y

- n representa 0, 1 o 2.

La presente invención tiene igualmente por objeto la preparación de isómeros ópticamente activos de los derivados de fórmula I en donde A representa una cadena hidrocarbonada ramificada.

5 Estos isómeros pueden obtenerse a partir de los amino-alcoholes ópticamente activos correspondientes, tales como por ejemplo, los aminoalcoholes levógiros o dextrógiros que se derivan de los aminoácidos naturales de la serie S como por ejemplo, el S

10 (+) alaninol o el S (+) leucinol.

Los derivados de fórmula general I en donde R representa un átomo de hidrógeno son sustancias anfóteras que pueden transformarse en sales de adición con ácidos y bases adecuadas.

15 Entre los ácidos que pueden utilizarse para formar estas sales, se pueden citar los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, maláico, fumárico, tartrico, cítrico, oxálico, benzoico, isetiónico, y metanosulfónico.

20 Como bases adecuadas para la formación de estas sales se pueden mencionar por ejemplo, los hidróxidos y los carbonatos de metales alcalinos, tales como por ejemplo los hidróxidos y carbonatos de sodio, potasio y litio, así como las bases tales como por ejemplo, la etanolamina y la etilendiamina.

25

Los derivados de fórmula general I en donde R representa un radical alquilo eventualmente sus-

tituido por uno o dos radicales hidroxí, son sustan-
cias básicas que pueden transformarse en sales de
adición con los ácidos adecuados anteriormente men-
cionados.

5 La preparación de todas estas sales y
principalmente las que son fisiológicamente tolera-
bles, se incluye en la presente invención.

La presente invención tiene igualmente
por objeto el procedimiento de preparación de los
10 derivados de fórmula general I, caracterizado por-
que se hace reaccionar un derivado clorado racémi-
co u ópticamente activo de fórmula general II:

Cl



en donde Y, Z, A y X tienen los signifi-
cados dados anteriormente, con un derivado aminado
20 de fórmula general III:



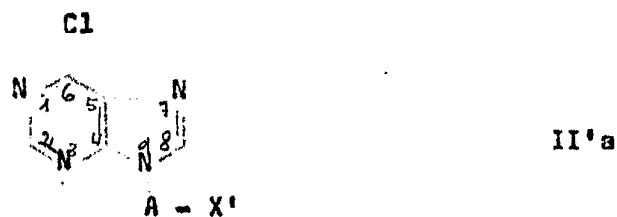
25 en donde R, R' y n tienen los significa-
dos dados anteriormente.

Una realización particularmente adecuada de este procedimiento consiste en calentar una mezcla equimolecular de los compuestos de fórmula II y III en un disolvente tal como agua, o una mezcla de agua/alcohol, agua/dimetilformamida o agua/dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre los 50 y 100°C, en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico formado en el transcurso de la reacción. Como aceptores, se pueden mencionar los carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo los carbonatos de sodio, potasio o calcio, y los hidróxidos de sodio o potasio.

Las materias primas de fórmula general III son productos comerciales conocidos.

Las materias primas de fórmula general II pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos siguientes.

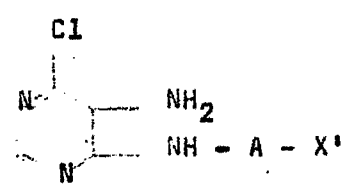
Por ejemplo, los derivados de fórmula general II's:



en donde A tiene el significado dado anteriormente y X' represente un radical hidroxilo, al-

coxi o alquiltio, pueden prepararse de acuerdo con el método dado por Schaeffer y Bhargava, *Biochemistry* (1965) 71, a partir de los derivados de fórmula:

5

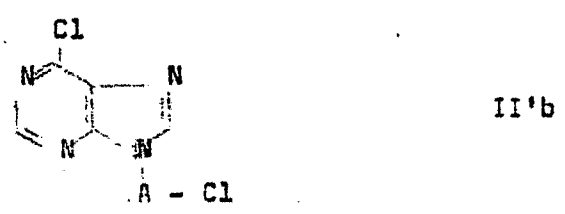


10

en donde A y X' tienen los significados definidos anteriormente, así mismo preparados según la referencia anteriormente mencionada o por el método de Ikehara y colaboradores, *J. Am. Soc.* 83, 2679 (1961).

Los derivados de fórmula general II'b:

15

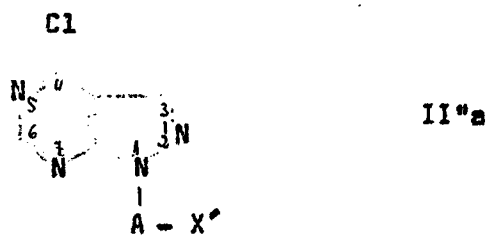


20

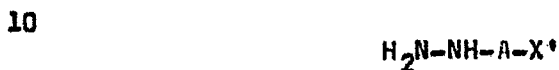
en donde A tiene el significado dado anteriormente, pueden prepararse por cloración de los alcoholes correspondientes en un exceso de SO Cl₂. Además, los compuestos de fórmula II'b en donde A representa -CH₂-CH₂ pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-hidroxietilamino-5-formamido-6-cloropiridina.

25

Los derivados de fórmula general II'a:

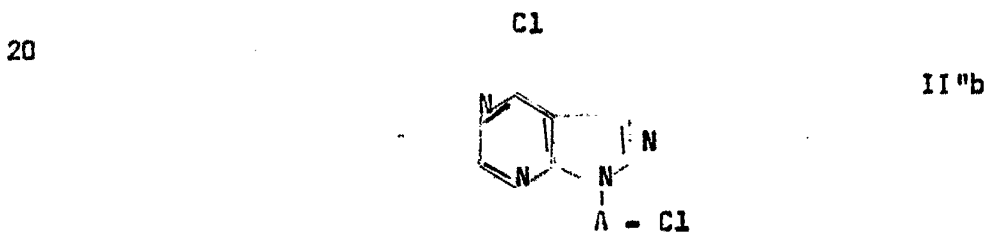


5 en donde A y X' tienen el significado
 dado anteriormente, pueden prepararse de acuerdo
 con el método descrito en la patente británica No.
 1.284.084, a partir de las hidrazinas sustituidas
 de fórmula general:



 en donde A y X' tienen el significado
 dado anteriormente y de la 5-formil-4,6-dicloropi
 rimidina, así mismo preparada de acuerdo con el
15 método de Kloetzer y Herberz, Monatsch. Chem, 96
 (5), 1567 (1965).

 Los derivados de fórmula general II'b:



 en donde A tiene el significado dado an-
25 teriormente, pueden prepararse por cloración de los
 alcoholes correspondientes en un exceso de 50 Cl₂.

 Los compuestos de fórmula general I y sus

sales fisiológicamente tolerables tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas particularmente interesantes principalmente propiedades depresoras del sistema nervioso central, anticonvulsiva, miorelajante y cardiovascular. Los compuestos pueden por consiguiente utilizarse como medicamento particularmente en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.

Su toxicidad es escasa y su DL_{50} evaluada en el ratón varía de 150 a más de 1000 mg/kg por vía intraperitoneal.

La actividad de los derivados preparados de acuerdo con la presente invención en el sistema nervioso central ha sido puesta en evidencia por el estudio de la acción de estos derivados en las convulsiones provocadas en el ratón por el electrochoc o el cardiazol. Se han observado inhibiciones del 40 al 100% de las crisis convulsivas tónicas provocadas por el electrochoc para dosis de derivados de la invención que van de 5 a 50 mg/kg I.P.

Igualmente, se ha observado en el caso de convulsiones provocadas por el cardiazol, un aumento del tiempo de estado latente del 50% para dosis que pueden bajar hasta 2,5 mg/kg I.P. y una protección que puede alcanzar el 100% para dosis de 10 a 100 mg/kg I.P.

La presente invención tiene igualmente

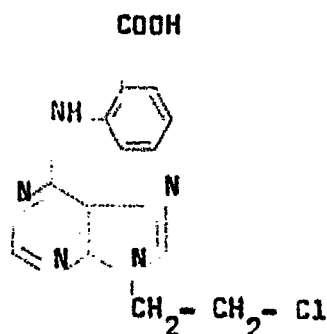
por objeto la preparación de composiciones farmacéu-
ticas que comprenden un compuesto de fórmula general
I o una de sus sales fisiológicamente tolerables, mez-
clado o asociado con un excipiente farmacéutico adecua-
do como por ejemplo el agua destilada, la glucosa, la
lactosa, el almidón, el talco, el estearato de magnesio,
la etilcelulosa o la manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas así obte-
nidas se presentan ventajosamente en forma dosificada
que puede contener de 10 a 200 mg de sustancia activa.
Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimi-
dos, grageas, píldoras, supositorios o soluciones in-
yectables o bebibles y ser administradas por vía oral,
rectal o parenteral en dosis de 10 a 200 mg de 1 a 2 ve-
ces por día.

Los ejemplos siguientes ilustran la inven-
ción, encontrándose determinados los puntos de fusión
en tubo capilar salvo mención contraria.

EJEMPLO 1

Acido 2-(9-cloroetil-6-purinilamino)benzoico.



Se calienta progresivamente una suspensión de 30 g de 9-cloroetil-6-cloropurina, P.F. 107°C, y 38 g de ácido antranílico en un litro de agua en presencia de 14,6 g de carbonato sódico. En cuanto
5 que la temperatura alcanza los 60°C, se observa una disolución total seguida de una cristalización. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, luego se la enfría y seca. Después del secado, se obtienen 38 g de ácido 2-(9-cloroetil-6-puridinilamino)
10 benzoico, en forma de cristales color beige que funden a 187-188°C.

La 9-cloroetil-6-cloropurina de partida ha sido preparada del modo siguiente: Se calientan durante 3 horas a reflujo 234 g de 4-hidroxietilamino-5-formamido-6-cloropirimidina, P.F. 105°C, en
15 4,8 litros de oxiclорuro de fósforo (POCl₃). Cuando se ha terminado la liberación de ácido clorhídrico, se evapora el oxiclорuro de fósforo a presión reducida y se vierte el residuo obtenido sobre hielo machacado. Después de la alcalinización con un
20 exceso de carbonato de potasio, se extrae la suspensión con 3 litros de cloroformo, se lava la solución clorofórmica varias veces con agua y se evapora el cloroformo. El residuo pastoso que pesa 135 g se agita
25 con 500 ml de éter de petróleo. Los cristales se filtran y se secan y luego se disuelven en 1,8 litros de acetato de etilo. Después de una hora de agitación

un residuo insoluble que pesa 12 g se filtra y la solución se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con éter de petróleo. Se obtienen finalmente 113 g de cristales de color beige de 9-clorostil-6-cloropurina, P.F. (Kofler) 112°C, (tubo capilar) 107°C.

La 4-hidroxi-etilamino-5-formamido-6-cloropirimidina de partida fué preparada por calentamiento, en ácido fórmico al 80%, de 4-hidroxi-etilamino-5-amino-6-cloropirimidina, P.F. (Kofler) 139°C, preparada así mismo de acuerdo con el procedimiento de Schaeffer y Bhargava, Biochemistry (1965) 71.

EJEMPLOS 2-34:

Los ejemplos siguientes han sido preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

2. 2-(9-clorostil-6-purinilamino)benzoato de etilo, P.F. 130-134°C (etanol anhidro), a partir del 2-aminobenzoato de etilo y de 9-clorostil-6-cloropurina.

3. Acido 2-(9-hidroxi-etil-6-purinilamino)benzoico, P.F. 295-300°C (dimetil formamida/etanol), a partir de ácido entranílico y 9-hidroxi-etil-6-cloropurina, P.F. 160-162°C, así mismo preparado de acuerdo con el método de Schaeffer y Bhargava, Biochemistry (1965) 71, a partir de la

4-hidroxietilamino-5-amino-6-cloropirimidina.

4. 2-(9-hidroxietil-6-purinilamino) benzoato de etilo, P.F. 174-178°C (etanol anhidro), a partir del 2-aminobenzoato de etilo y 9-hidroxietil-6-cloropurina.

5. Acido 2-(9-(3-hidroxipropil)6-purinilamino) benzoico, P.F. (Kofler) 244°C (dioxano), a partir de ácido antranílico y de 9-(3-hidroxipropil)-6-cloropurina, P.F. 116-118°C, así mismo preparado de acuerdo con el método de Schaeffer y Dhargava anteriormente mencionado, a partir de 4-amino(3-hidroxipropil)5-amino-6-cloropirimidina preparado de acuerdo con el método de Ikehara y colaboradores J. Am. Chem. Soc. 83, 2679 (1961).

6. Acido 2-(9-(2-hidroxipropil)6-purinilamino) benzoico, P.F. (monohidrato) 294-297°C, a partir de ácido antranílico y de 9-(2-hidroxipropil)6-cloropurina, P.F. 101-103°C, así mismo preparado de acuerdo con el método de Schaeffer y Dhargava anteriormente mencionado, a partir de 4-(2-hidroxipropilamino)-5-amino-6-cloropirimidina, P.F. 159-162°C, preparado de acuerdo con el método de Ikehara anteriormente citado.

7. Acido 2-(9-(2-cloropropil)6-purinilamino) benzoico P.F. (Kofler) 255-260°C (metanol/dimetilformamida al 20%), a partir de ácido antranílico y de 9-(2-cloropropil)-6-cloropurina, (aceite),

así mismo preparado por cloración de la 9-(2-hidroxi-propil)-6-cloropurina en un exceso de $SO\ Cl_2$.

5 8. Acido 2- $\overline{9}$ -(4-hidroxibutil)-6-purilamino $\overline{7}$ benzoico, P.F. 184-188°C (etanol/dimetilformamida, 90/10), a partir de ácido antranílico y de 9-(4-hidroxibutil)-6-cloropurina (aceite), así mismo preparado a partir de 4-(4-hidroxibutilamino)-5-amino-6-cloropirimidina.

10 9. Acido 2- $\overline{9}$ -(4-clorobutil)-6-purilamino $\overline{7}$ benzoico, P.F. 179-183°C (dioxano), a partir de ácido antranílico y de 9-(4-clorobutil)-6-cloropurina (aceite), así mismo preparado por cloración de la 9-(4-hidroxibutil)-6-cloropurina en un exceso de $SO\ Cl_2$.

15 10. Acido 2-(1-hidroxiethylpirazolo $\overline{3,4,d}$ 4-pirimidinilamino) benzoico, P.F. 216-220°C (dimetilformamida anhidra), a partir de ácido antranílico y de 1-hidroxiethyl-4-cloropirazolo $\overline{3,4,d}$ pirimidina, P.F. 93-95°C, así mismo preparado de acuerdo con el método descrito en la patente británica No. 1.284.084 a partir de hidroxietilhidrazina y de 5-formil-4,6-dicloropirimidina, igualmente preparado de acuerdo con el método de Kloetzer y Herbarz, Monatsch. Chem. 96 (5), 1567 (1965).

20 25 11. Acido 2-(1-cloroethylpirazolo $\overline{3,4,d}$ 4-pirimidinilamino)benzoico, P.F. 214-217°C (dimetilformamida anhidra), a partir de ácido antranílico y

de 1-cloroetil-4-cloropirazolo[3,4,d]pirimidina, P.F. 65-69°C, así mismo preparado por cloración del 1-hidroxi-4-cloropirazolo[3,4,d]pirimidina en un exceso de 50 Cl₂.

5 12. Acido 2-(9-cloroetil-6-purinilamino)4-clorobenzoico, P.F. 203-207°C (dimetilformamida/agua al 50%), a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico y de 9-cloroetil-6-cloropurina.

10 13. Acido 2-(9-cloroetil-6-purinilamino)4-metilbenzoico, P.F. 218-224°C (dimetilformamida/metanol al 50%), a partir de ácido 2-amino-4-metilbenzoico y de 9-cloroetil-6-cloropurina.

15 14. Acido 2-(9-metoxietil-6-purinilamino)benzoico, P.F. 230-231°C (2/3 etanol), a partir de ácido antranílico y de 9-metoxietil-6-cloropurina P.F. 84-85°C.

20 15. Acido 2-(9-metiltioetil-6-purinilamino)benzoico, P.F. 187-191°C (n.butanol), a partir de ácido antranílico y de 9-metiltioetil-6-cloropurina, P.F. 60-63°C.

16. Acido 2-(9-(5-hidroxipentil)-6-purinilamino)benzoico, P.F. 182-186°C (dioxano anhidro), a partir de ácido antranílico y de 9-(5-hidroxipentil)-6-cloropurina, P.F. 75-78°C.

25 17. Acido 2-(9-(5-cloropentil)-6-purinilamino)benzoico, a partir de ácido antranílico y de 9-(5-cloropentil)-6-cloropurina (aceite).

18. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(3-hidroxi-2-propil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, a partir de ácido antranílico y de 1 9-(3-hidroxi-2-propil)-6-cloropurina, P.F. 199-201°C, $\alpha_D^{25} = -4,3^\circ$ (c=0,5 CH₃ OH).

5 19. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(3-cloro-2-propil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, P.F. 158-161°C $\alpha_D^{26} = +4,5^\circ$ (c = 1 DMSO), a partir de ácido antranílico y de 1 9-(3-cloro-2-propil)-6-cloropurina, P.F. 17-89°C, $\alpha_D^{26} = -10,1^\circ$ (c = 0,5 CH₃ OH).

10 20. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(4-hidroxi-3-butil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, a partir de ácido antranílico y de 1 9-(4-hidroxi-3-butil)-6-cloropurina.

15 21. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(4-cloro-3-butil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, a partir de ácido antranílico y de 1 9-(4-cloro-3-butil)-6-cloropurina.

20 22. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(4-hidroxi-2-metil-3-butil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, a partir de ácido antranílico y de 1 9-(4-hidroxi-2-metil-3-butil)-6-cloropurina, P.F. 85-87°C, $\alpha_D^{25} = -18^\circ$ (c = 1 CH₃ OH).

23. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(4-cloro-2-metil-3-butil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, a partir de ácido antranílico y de 1 9-(4-cloro-2-metil-3-butil)-6-cloropurina.

25 24. Acido dl 2- $\sqrt{9}$ -(4-hidroxi-2-metil-3-butil)-6-purinilamino $\overline{7}$ benzoico, P.F. del diclorhidrato correspondiente: 222-226°C. con descomposición

a partir de ácido antranílico y de dl 9-(4-hidroxi-2-metil-3-butil)-6-cloropurina, P.F. 106-108°C.

5 25. Acido dl 2- $\sqrt{9}$ -(4-cloro-2-metil-3-butil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de dl 9-(4-cloro-2-metil-3-butil)-6-cloropurina, P.F. 67-69°C.

10 26. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(5-hidroxi-2-metil-4-pentil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de l 9-(5-hidroxi-2-metil-4-pentil)-6-cloropurina, P.F. 130-132°C, $\alpha_D^{24} = -34^\circ$ (c = 1 CH Cl₃).

15 27. Acido d 2- $\sqrt{9}$ -(5-cloro-2-metil-4-pentil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de l 9-(5-cloro-2-metil-4-pentil)-6-cloropurina.

28. Acido 2- $\sqrt{9}$ -(2-hidroxi-1-butil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de 9-(2-hidroxi-1-butil)-6-cloropurina.

20 29. Acido 2- $\sqrt{9}$ -(2-cloro-1-butil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de 9-(2-cloro-1-butil)-6-cloropurina.

30. Acido 2- $\sqrt{9}$ -(2-hidroxi-1-pentil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de 9-(2-hidroxi-1-pentil)-6-cloropurina.

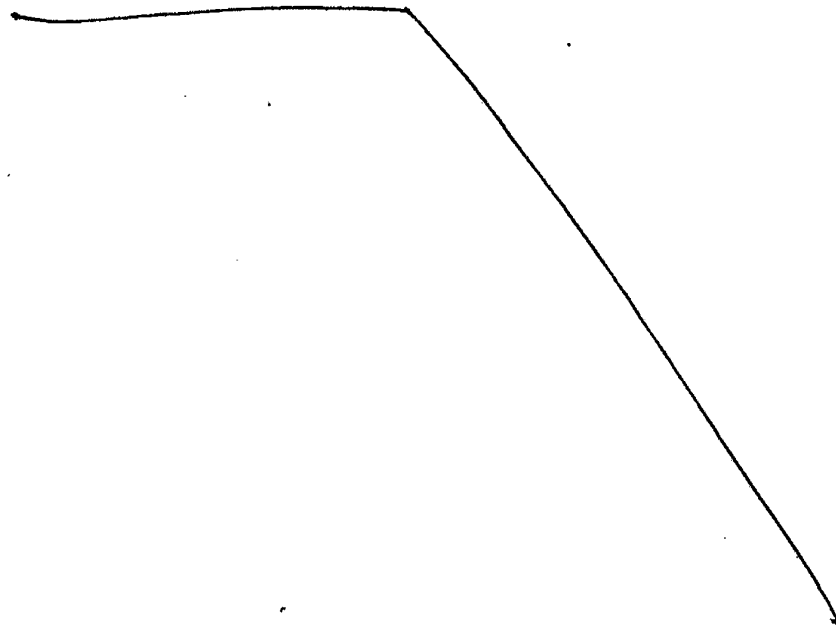
25 31. Acido 2- $\sqrt{9}$ -(2-cloro-1-pentil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido antranílico y de 9-(2-cloro-1-pentil)-6-cloropurina.

32. 2-9-(2-cloropropil)-6-purinilamino/benzoato de 2,3-dihidroxi-propilo, a partir de 2-aminobenzoato de 2,3-dihidroxi-propilo y de 9-(2-cloropropil)-6-cloropurina.

5 33. Acido 1 2-9-(3-hidroxi-2-propil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido entranfílico y de d 9-(3-hidroxi-2-propil)-6-cloropurina.

10 34. Acido 1 2-9-(3-cloro-2-propil)-6-purinilamino/benzoico, a partir de ácido entranfílico y de d 9-(3-cloro-2-propil)-6-cloropurina.

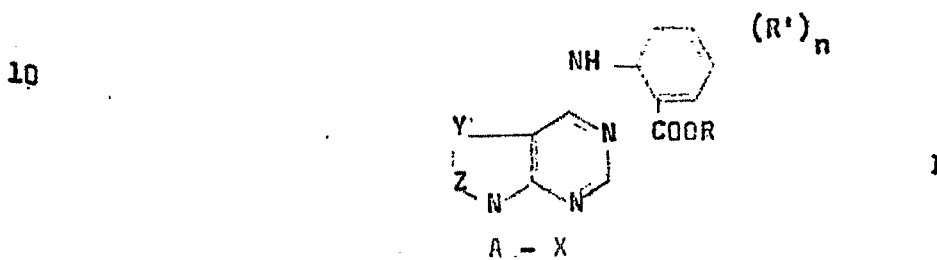
Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.



REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva in
vención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE
FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en
5 14, rue du Val d'Or, Suresnes (Francia), lo especi
ficado en las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento de preparación de nue
vos derivados heterocíclicos de fórmula general I:



15 en donde:

- uno de los símbolos Y y Z representa un radical CH y el otro representa un átomo de nitrógeno;

20 - A representa una cadena hidrocarbónica saturada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

- X representa un átomo de cloro, un radical hidroxilo, un radical alcoxi o alquiltio que tiene cada uno de los 5 átomos de carbono;

25 - R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y eventualmente sustituido por uno o dos radi-

cales hidroxí;

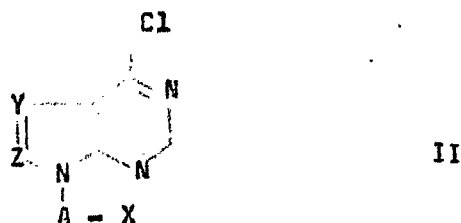
- R' representa un átomo de halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi que tiene cada uno de 1 a 3 átomos de carbono, y

5

- n representa 0, 1 o 2;

así como de sus isómeros ópticamente activos, en el caso en que A represente una cadena hidrocarbonada o ramificada, y de sus sales de adición, caracterizado porque se hace reaccionar un deriva
do clorado racómico u ópticamente activo de fórmu
la general II:

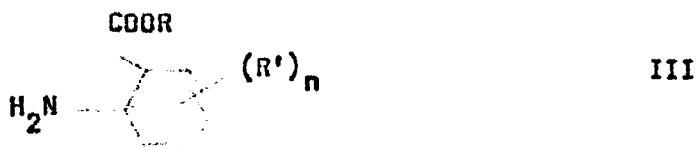
10



15

en donde Y, Z, A y X tienen los significados dados anteriormente, con un derivado aminado de fórmula general III:

20



25

en donde R, R' y n tienen los significados anteriormente, y si se desea, se traten los derivados de fórmula I así obtenidos con ácidos o ba-

ses adecuadas para obtener las sales de adición correspondientes.

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS".

5

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veinte hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 18 de Noviembre de 1976

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE.

10

Victor Gil Vegas

