

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 SEP 1978 ES

11	NUMERO
21	458.123
22	FECHA DE PRESENTACION
	22-4-77

10 A 1

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción, en virtud del con-
trato de la Oficina de Patentes.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
16720/76	24-4-76	Inglaterra
16721/76	24-4-76	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ADE- NINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
JOHANN A. WULFING		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Stresemannallee 6 - 404 Neuss, Alemania		
72 INVENTOR (ES)		
Karl Credner; Günter Brenner; Manfred Tauscher y Ljerka Jozic, todo de nacionalidad alemana, los cuales han decidido sus de- rechos a la compañía solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de ade
nina, a un procedimiento para su preparación y a composi-
ciones farmacéuticas que los contienen.

5 La hiperlipidemia representa un riesgo cada vez mayor
para la salud, ya que provoca el desarrollo de la arterioes-
clerosis. Los preparados que reducen la concentración de lí-
pidos, que disminuyen el contenido de triglicéridos, ácidos
grasos libres y colesterol en el suero sanguíneo, son por lo
tanto de gran importancia. Los agentes que se han utilizado
10 o sugerido para el tratamiento de la hiperlipidemia son el
ácido clofribínico, el ácido nicotínico, el ácido 3-metil-
pirazol-5-carboxílico y el ácido 3-metilisoxazolil-5-carbo-
xílico y sus sales, tales como sus sales con bases teofili-
nicas como la 2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxietil)aminopro-
15 pilteofilina.

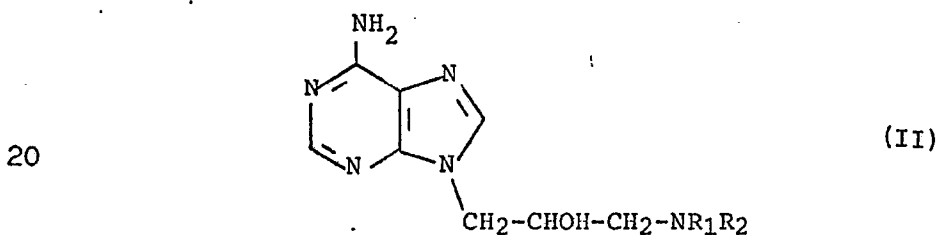
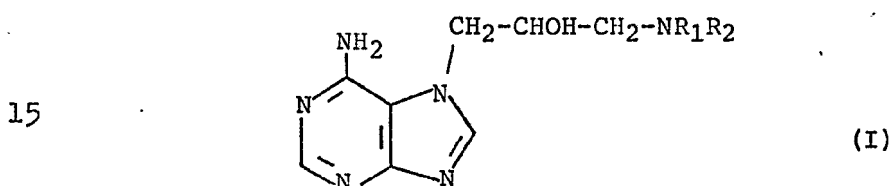
 Esta invención se refiere a derivados de adenina 7-
o 9-sustituídos, que pueden formar sales con los ácidos ante-
riormente citados y que, de acuerdo con los conocimientos
actuales, no son inhibidores de la C-AMP-fosfodiesterasa
20 y presentan propiedades sinérgicas con los ácidos ante-
riores.

 El agente hipocolesterinémico lentinacina, que es me-
tabolito del hongo Hentinus edodes, es un derivado de ade-
nina que lleva un grupo 2,3-dihidroxi-butiroílo en la posi-
25 ción 9. Este compuesto reduce todos los componentes lípidos

1 del plasma-lipoproteínas (colesterol, triglicéridos y fos-
folípidos) en diferentes especies de animales y en el hombre
{J. Med. Chem. 17, (1974), 846-855}. Se ha producido un gran
número de derivados de adenina y se ha demostrado que para
5 la acción reductora de lípidos es necesaria la estructura de
adenina intacta.

Ahora hemos descubierto un grupo nuevo y distinto de
derivados de adenina que son capaces de aumentar la eficacia
hipolipidémica de algunos ácidos orgánicos de utilidad hipo-
lipidémica.
10

En consecuencia, esta invención proporciona los com-
puestos de fórmulas (I) y (II):



25 y sus sales de adición de ácido, donde R_1 es un grupo alqui-
lo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 2

1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxialquilo de 2 a 6
átomos de carbono y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialqui-
lo de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxialquilo de
5 2 a 6 átomos de carbono.

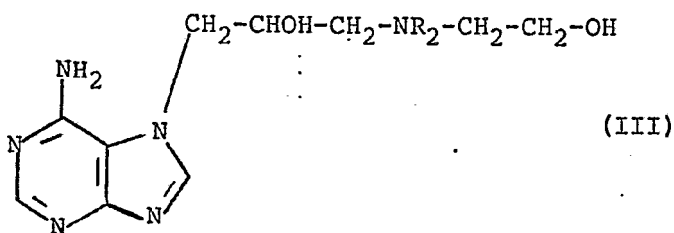
Son valores adecuados de R_1 el átomo de hidrógeno y
los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 2-hidroxi-
etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hi-
droxipropilo y similares. El grupo isopropilo es también
10 adecuado como R_1 .

Las significados adecuados de R_2 son el átomo de
hidrógeno y los establecidos como adecuados para R_1 .

Son significados especialmente adecuados de R_1 el
grupo 2-hidroxietilo.

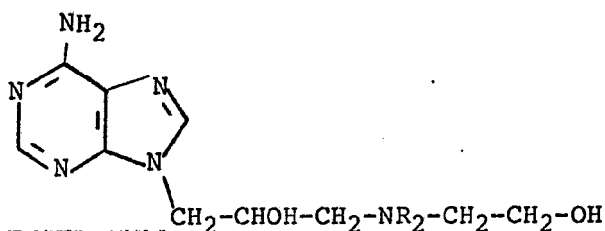
15 Por lo tanto, como compuestos especialmente adecua-
dos de fórmulas (I) y (II) citaremos los de fórmulas (III)
y (IV):

20



25

1



5

y sus sales de adición de ácido.

Los significados más preferidos del grupo R_2 en los compuestos de fórmulas (I)-(IV) son el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo C_{1-4} , como el grupo metilo.

10

Un grupo R_2 preferido en los compuestos de fórmulas (I)-(IV) es el grupo metilo.

15

Los compuestos de fórmulas (I)-(IV) son bases nitrogenadas que pueden formar sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos por métodos convencionales. Los ácidos adecuados para este fin son los ácidos clorhídrico, fosfórico, metanosulfónico, toluensulfónico, acético, cítrico, láctico, tartárico, acetilsalicílico, orótico, teofilinil-acético, fusárico, 5-cloroindolcarboxílico, 2,5-dihidroxibenzoico, nicotínico, 3-metilpirazol-5-carboxílico, 3-metilisoxazol-5-carboxílico, succínico y otros ácidos farmacéuticamente aceptables.

20

Las sales de ciertos ácidos farmacéuticamente aceptables con los compuestos de fórmulas (I)-(IV) pueden presentar un efecto farmacológico considerablemente más intenso que el ácido propiamente dicho. Este aumento de actividad es

25

1 sorprendente a la vista de la falta general de eficacia de
los compuestos de fórmulas (I)-(IV) per se. Por lo tanto,
un importante aspecto de esta invención son las sales de
adición de ácido de los compuestos de fórmulas (I)-(IV) con
5 ácidos farmacológicamente activos, seleccionados entre los
ácidos 3-metilpirazol-5-carboxílico, 3-metilisoxazol-5-car-
boxílico, acetilsalicílico, clofíbrico, nicotínico, fusárico,
teofilinilacético, orótico y 5-cloroindolcarboxílico.

10 Son sales especialmente adecuadas de esta invención
las formadas entre un compuesto de fórmulas (I)-(IV) y los
ácidos nicotínico, acetilsalicílico, 3-metilpirazol-5-car-
boxílico y 3-metilisoxazol-5-carboxílico.

15 Las sales preferidas de esta invención son las forma-
das entre un compuesto de fórmula (III) o (IV) y el ácido
3-metilpirazol-5-carboxílico.

Esta invención también proporciona una composición
farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I)-(IV)
o una sal del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente
aceptable.

20 En el caso más adecuado, estas composiciones contie-
nen una sal de un compuesto de fórmulas (I)-(IV) con un
ácido farmacéuticamente activo como los descritos anterior-
mente.

25 Las composiciones de la invención son especialmente
útiles en el tratamiento de estados adversos de hiperlipi-

1 demia en el hombre. Para este tratamiento, los compuestos
se administran generalmente por vía oral aunque también pue
den utilizarse los métodos parenterales de administración.

5 Las formulaciones orales típicas incluyen tabletas,
píldoras, cápsulas, papelillos, gránulos, polvos, goma de
mascar, suspensiones, emulsiones y soluciones, siendo espe-
cialmente preferidas las tabletas y cápsulas como formula-
ciones orales. Cuando sea apropiado, las formulaciones pue-
den contener los diluyentes convencionales, agentes lígan-
10 tes, agentes dispersantes, agentes tensoactivos, agentes lu-
bricantes, materiales de revestimiento, agentes aromatizan-
tes, agentes colorantes, disolventes, espesantes, agentes
suspensores, edulcorantes o cualquier otro aditivo farmacéu-
ticamente aceptable, por ejemplo gelatina, lactosa, almidón,
15 talco, estearato magnésico, aceites hidrogenados, poligli-
coles y jarabes. Cuando las formulaciones están en forma de
tabletas o cápsulas y similares, pueden estar constituidas
por dosis unitarias previamente medidas pero en el caso de
los gránulos, polvos, suspensiones y similares, las formula-
20 ciones pueden presentarse como dosis unitarias previamente
medidas o en envases de dosis múltiples de los que puede to-
marse la dosis unitaria apropiada.

25 Las composiciones inyectables pueden ser soluciones,
suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, en un líqui-
do farmacéuticamente aceptable (v.g. agua estéril exenta de

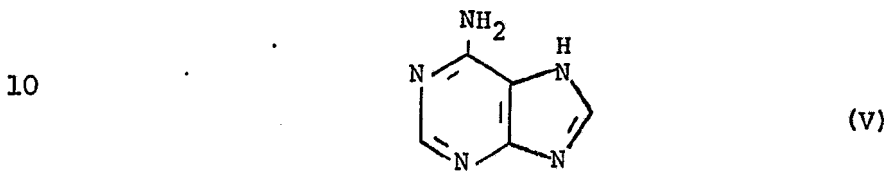
1 pirógenos o aceites parenteralmente aceptables) o mezclas
de líquidos que pueden contener agentes bacteriostáticos,
antioxidantes u otros preservativos, tampones (preferible-
5 mente en el intervalo de pH fisiológico de 6,5 a 7,0), solu-
tos para que la solución sea isotónica con la sangre, agen-
tes espesantes, agentes suspensores u otros aditivos far-
macéuticamente aceptables. Estas formas se presentan como
dosis unitarias tales como ampollas o dispositivos para
inyección de un sólo uso o en forma de dosis múltiples como
10 un frasco del que puede tomarse la dosis apropiada o en for-
ma sólida o concentrado que puede ser utilizada para prepa-
rar rápidamente una formulación inyectable.

Las formas de dosificación preferidas de la composi-
ción son las tabletas o cápsulas convencionales que contie-
15 nen una dosis previamente medida para administración oral.
Estas formas de dosificación contienen normalmente entre
0,25 y 100 mg de un compuesto de fórmula (III) y general-
mente entre 0,5 y 50 mg, preferiblemente alrededor de 1 a
25 mg. Estas formas de dosificación normalmente se toman
20 de 1 a 6 veces al día. La dosis diaria máxima para un hombre
adulto de 70 kg no pasará normalmente de 100 mg y habitual-
mente no pasará de 75 mg. En general se prefiere una dosis
diaria no superior a 50 mg. Normalmente, la dosis diaria
para un hombre adulto de 70 kg será de 10 mg como mínimo
25 y habitualmente de 25 mg como mínimo.

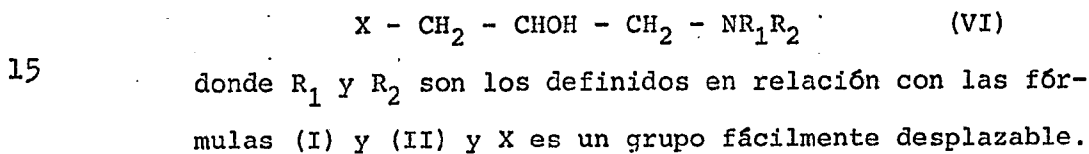
1 Las composiciones de la invención pueden prepararse por métodos convencionales de mezclado, combinación, formación de tabletas y similares.

5 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmulas (I) y (II) como los definidos anteriormente, cuyo procedimiento consiste en:

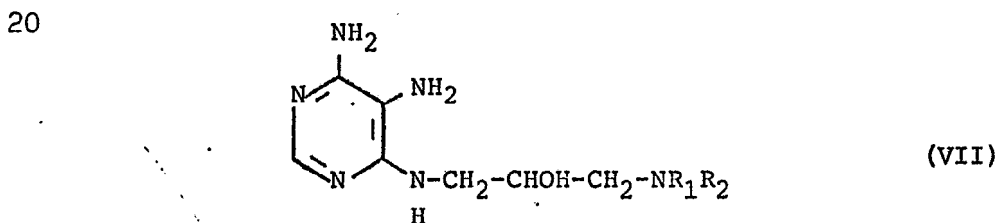
a. Alquilación de una sal básica del compuesto de fórmula (V):



con un compuesto de fórmula (VI):

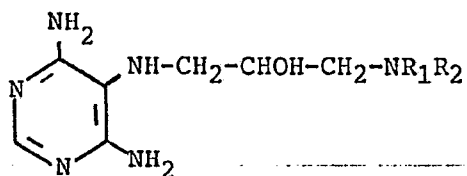


b. Reacción de formamida con un compuesto de fórmulas (VII) u (VIII):



25

1



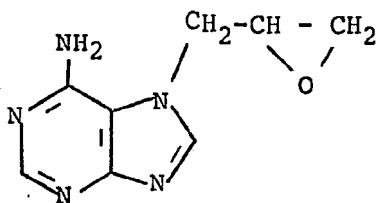
(VIII)

5

donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con las fórmulas (I) o (II).

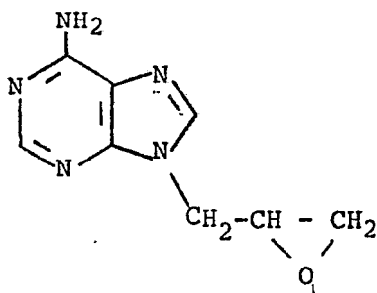
c. Reacción de un compuesto de fórmulas (IX) o (X):

10



(IX)

15



(X)

con una amina de fórmula (XI):

20

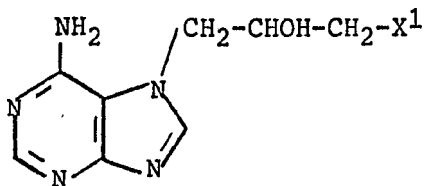


donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con las fórmulas (I) o (II).

d. Reacción de un compuesto de fórmulas (XII) o (XIII):

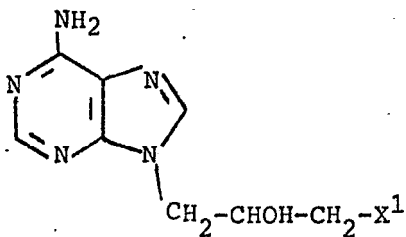
25

1



(XII)

5



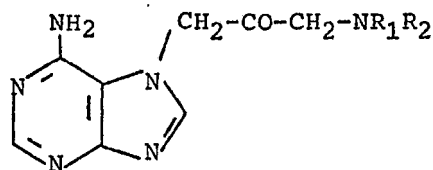
(XIII)

10

donde X^1 es un grupo desplazable, con una amina de fórmula (XI) como la definida anteriormente.

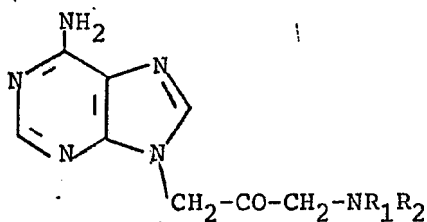
e. Reducción de un compuesto de fórmulas (XIV) o (XV):

15



(XIV)

20



(XV)

25

donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con las fórmulas (I) y (II).

1 carbonato sódico, carbonato potásico o similares.

El grupo X presente en el compuesto de fórmula (VI) puede ser cualquier grupo saliente adecuado, tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato o toluensulfonato o similares. Un significado especialmente conveniente del grupo X es el átomo de cloro.

5 Los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) anteriormente descritos pueden prepararse por reducción de los correspondientes compuestos nitro donde el grupo 4-amino también está opcionalmente protegido, por ejemplo por benzoilación.

10 Las sales de los compuestos de fórmulas (I)-(IV) pueden prepararse por cualquier método convencional, por ejemplo por reacción de la base de fórmulas (I)-(IV) con un ácido en un disolvente.

15 Si se desea, los compuestos de fórmulas (I)-(IV) pueden prepararse y utilizarse como isómeros ópticos puros o como una mezcla de dichos isómeros, por ejemplo una mezcla totalmente racémica.

20 EJEMPLO 1

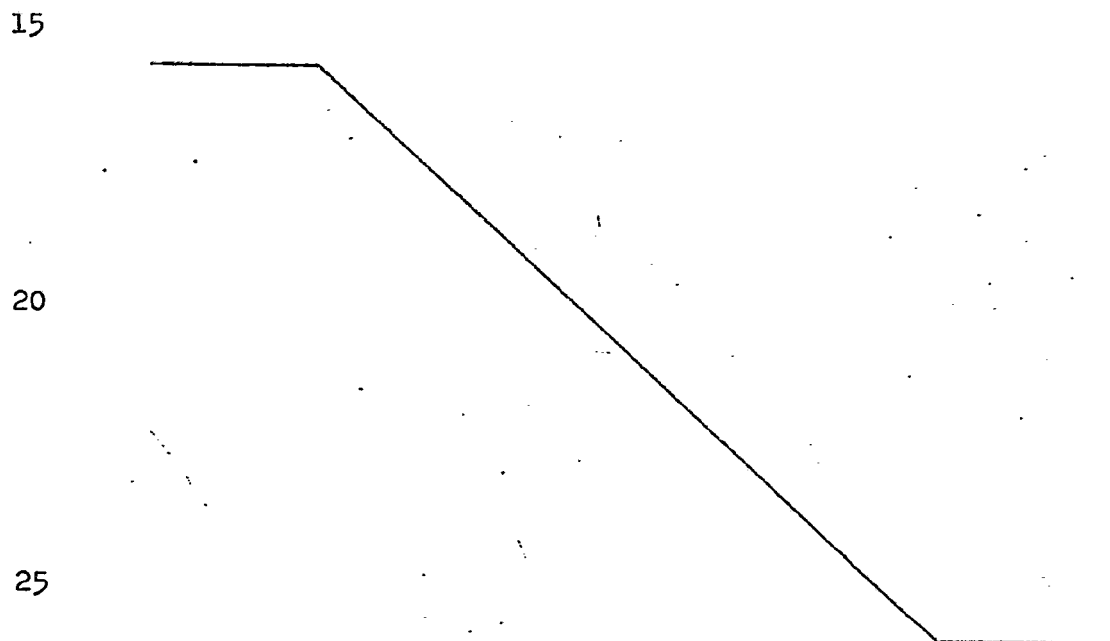
6-Amino-9-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)aminopropil}purina y 6-amino-7-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)aminopropil}purina

25 A una suspensión agitada de 17,4 g de la sal potásica de adenina y 10 g de carbonato potásico en 120 ml de iso

1 propanol, a 50-60°C, se añaden gota a gota 20,6 g de 1-clo-
ro-2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)aminopropano en 5 ml
de isopropanol. La mezcla se agita durante una hora más a
5 80°C, bajo reflujo y después la mezcla se deja enfriar a la
temperatura ambiente. Después de filtrar y separar el disol-
vente a presión reducida, se obtiene una mezcla de 14,5 g
de los compuestos del título.

Mediante recristalización cuidadosa en isopropanol
y etanol, se obtienen los isómeros separados (peso combina-
do 9,9 g).

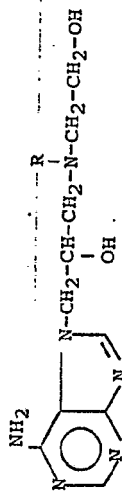
10 Las características físicas de los compuestos del tí-
tulo se encuentran en las Tablas I y II dadas a continuación.
Los restantes compuestos citados en las Tablas I y II se pre-
pararon por procedimientos estrictamente análogos.



1

TABLA I

a) Adenas 7-sustituídas



5

R	Peso mo- lecular	P. f. (°C)	UV (nm)	RMN (δ) para N(7)-CH ₂ -
-CH ₂ -CH ₃	280,33	202-203	273	3,90 - 4,24
-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	294,35	221-222	273	3,84 - 4,10
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	308,38	195-197	273	3,83 - 4,19
-CH ₂ -CH ₂ -OH	296,33	176-178	273	3,90 - 4,10
-CH ₃	266,31	210-211	273	3,90 - 4,24

10

15

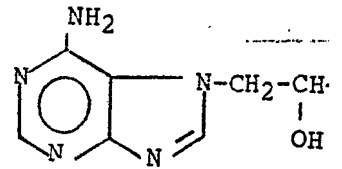
20

25

1

TABLA I

a) Adeninas 7-sustituídas



5

10

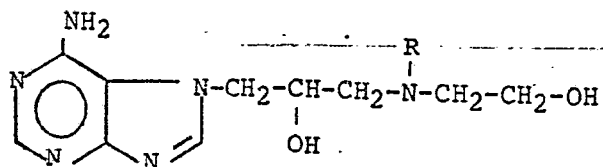
15

<u>R</u>	<u>Peso mo- lecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>
-CH ₂ -CH ₃	280,33	202-203
-CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	294,35	221-222
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	308,38	195-197
-CH ₂ -CH ₂ -OH	296,33	176-178
-CH ₃	266,31	210-211

20

25

TABLA I

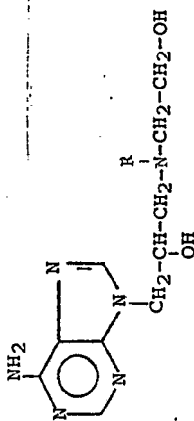


<u>Com- ular</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>UV (nm)</u>	<u>RMN (δ) para N(7)-CH₂-</u>
33	202-203	273	3,90 - 4,24
35	221-222	273	3,84 - 4,10
38	195-197	273	3,83 - 4,19
33	176-178	273	3,90 - 4,10
31	210-211	273	3,90 - 4,24

1

b) Adeninas 9-sustituídas

TABLA II



5

R	Peso molecular	P.f. (°C)	UV (nm)	RMN (δ) para N(9)-CH ₂ -
-CH ₂ -CH ₃ -	280,33	159-160	260	3,57 - 3,90
-CH(CH ₃) \ CH ₃	294,35	141-143	260	3,57 - 4,10
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	308,38	121-122	260	3,57 - 4,46
-CH ₂ -CH ₂ -OH	296,33	139-141	260	3,57 - 4,20
-CH ₃	266,31	152-153	260	3,70 - 3,40

10

15

20

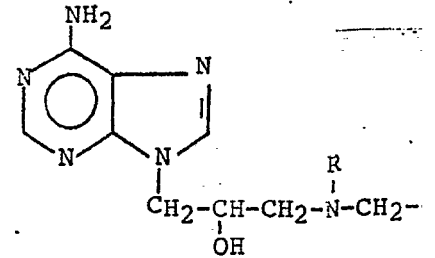
25

1

TABLA II

b) Adeninas 9-sustituídas

5



10

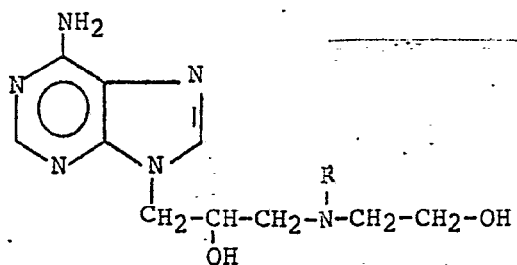
R	Peso molecular	P.f. (°C)
-CH ₂ -CH ₃ -	280,33	159-160
-CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	294,35	141-143
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	308,38	121-122
-CH ₂ -CH ₂ -OH	296,33	139-141
-CH ₃	266,31	152-153

15

20

25

TABLA II



<u>Peso mo- lecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>UV (nm)</u>	<u>RMN (δ) para N(9)-CH₂-</u>
280,33	159-160	260	3,57 - 3,90
294,35	141-143	260	3,57 - 4,10
308,38	121-122	260	3,57 - 4,46
296,33	139-141	260	3,57 - 4,20
266,31	152-153	260	3,70 - 3,40

1

EJEMPLO 2

3-Metilpirazol-5-carboxilato de 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)aminopropil} purina

5 A una solución a reflujo de 10,64 g de 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil)aminopropil} purina en 90 ml de etanol absoluto se añade una solución de 5,44 g de ácido 3-metilpirazol-5-carboxílico en 60 ml de etanol absoluto. Al enfriar precipita un compuesto que se separa por filtración, se lava con un poco de etanol frío y se seca para dar el compuesto del título en forma de producto cristalino (12,3 g), p.f. 154-156°C.

10

EJEMPLO 3

2,5-Dihidroxibenzoato de 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-2-hidroxi-etil-N-n-butyl)aminopropil} purina

15

A una solución agitada y a reflujo de 3,1 g de 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-2-hidroxi-etil-N-n-butyl)aminopropil} purina en 60 ml de metanol se añade ácido 2,5-dihidroxibenzoico. Se continúa agitando a reflujo hasta que se obtiene una solución transparente. Al enfriar precipita un compuesto que se separa por filtración, se lava con un poco de metanol frío y se seca para dar el compuesto del título en forma de material cristalino (3 g), p.f. 163-164°C.

20

EJEMPLO 4

Demostración del efecto farmacológico

25

Cuando se ensaya en ratas normales mantenidas en ayunas

1 durante 17 horas y después dosificadas por vía oral, se encuentra que el compuesto del Ejemplo 2 produce una reducción de alrededor del 30-40 % en los niveles de triglicéridos en suero, una hora después de la administración, dentro de una
5 | gama de dosis de 0,25 a 25 mg/kg. Análogamente, se obtiene una reducción de la concentración de los ácidos grasos libres en el suero de alrededor de 40-50 %, sobre una gama de dosis de 0,15 a 5 mg/kg. Además, se observa una reducción de alrededor del 30 % en los niveles de colesterol en suero a una
10 dosis de 100 mg/kg.

El compuesto de fórmula (IV) donde R es un grupo metilo presenta una baja toxicidad aguda, por ejemplo, en ratones el compuesto presenta una DL_{50} de 1 g/kg aproximadamente por administración oral y alrededor de 350 mg/kg por administración intravenosa.
15

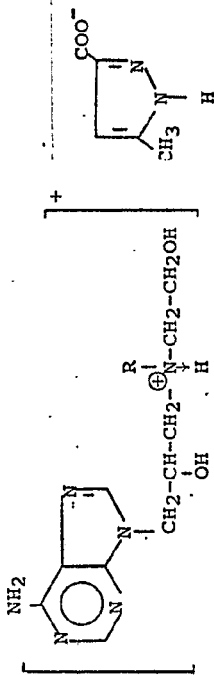
Cuando se administran a ratas macho las sales de adición de ácido 3-metilpirazol-5-carboxílico del compuesto de fórmula (IV) donde R_2 es respectivamente un grupo metilo, etilo, isopropilo y n-butilo, una dosis de 1 mg/kg por vía oral produce un descenso de los niveles de triglicéridos en suero alrededor del 23 %, 34 %, 34 % y 56 % respectivamente.
20

EJEMPLO 5

Utilizando el procedimiento de los Ejemplos 2 y 3, se preparan los siguientes compuestos:
25

1

a) 9-Sustitución



5

Ejemplo	R	Peso molecular	P.f. (°C)	Análisis de C, H, N			
				Calculado	Encontrado		
			C	H	O	N	
1	-CH ₂ -CH ₃	406,5	115,5 - 117,0	50,23 49,77	6,44 5,96	15,94 16,16	27,56 27,88
2	-CH(CH ₃) CH ₃	420,5	147 - 149	51,41 51,05	6,71 6,86	15,21 15,06	26,64 27,06
3	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	434,5	142,5 - 143,5	52,51 52,54	6,65 6,62	14,72 14,85	25,78 25,89
4	-CH ₂ -CH ₂ -OH	422,4	157 - 158	48,33 48,30	6,20 6,18	18,93 19,40	26,54 26,15

10

15

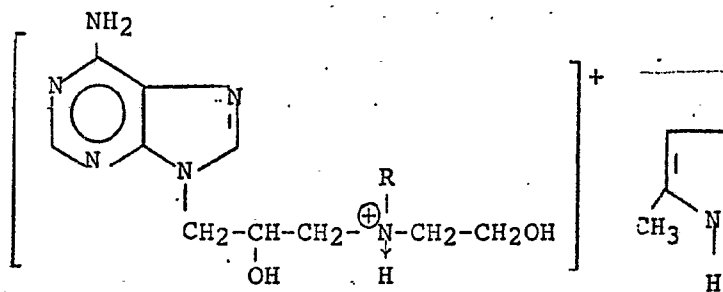
20

25

1

a) 9-Sustitución

5



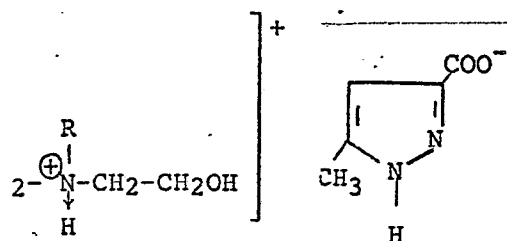
10

<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>Peso molecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>
1	-CH ₂ -CH ₃	406,5	115,5 - 117,0 -
2	-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	420,5	147 - 149 -
3	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	434,5	142,5 - 143,5 -
4	-CH ₂ -CH ₂ -OH	422,4	157 - 158 -

15

20

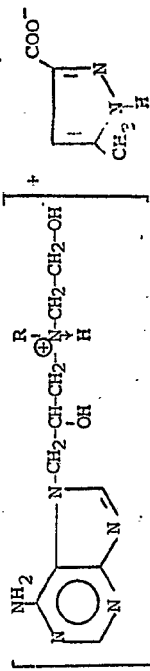
25



Análisis de C, H, N
Calculado/Encontrado

Molecular	P.f. (°C)	Calculado/Encontrado			
		C	H	O	N
16,5	115,5 -	50,23	6,44	15,94	27,56
	117,0	49,77	5,96	16,16	27,88
20,5	147 -	51,41	6,71	15,21	26,64
	149	51,05	6,86	15,06	27,06
24,5	142,5 -	52,51	6,65	14,72	25,78
	143,5	52,54	6,62	14,85	25,89
22,4	157 -	48,33	6,20	18,93	26,54
	158	48,30	6,18	19,40	26,15

b) 7-Sustitución:



Ejemplo	R	Peso molecular	P.f. (°C)	Análisis de C, H, N		
				Calculado	Encontrado	
				C	H	N
5	-CH ₃	392,4	185	48,97	6,17	28,29
			187	48,94	6,22	28,25

1

5

10

15

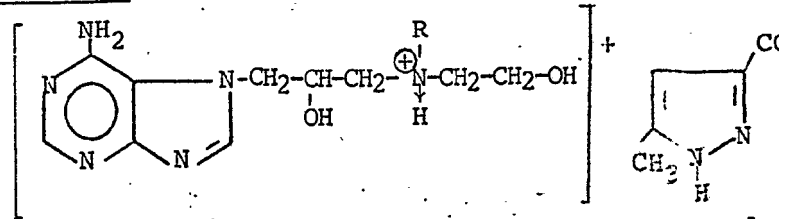
20

25

1

b) 7-Sustitución:

5



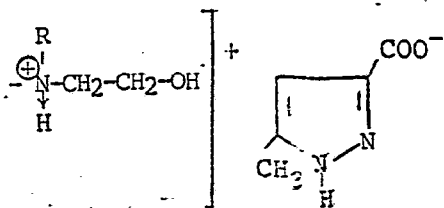
<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>Peso mo lecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>An Calc C</u>
5	-CH ₃	392,4	185	48,97
			187	48,94

10

15

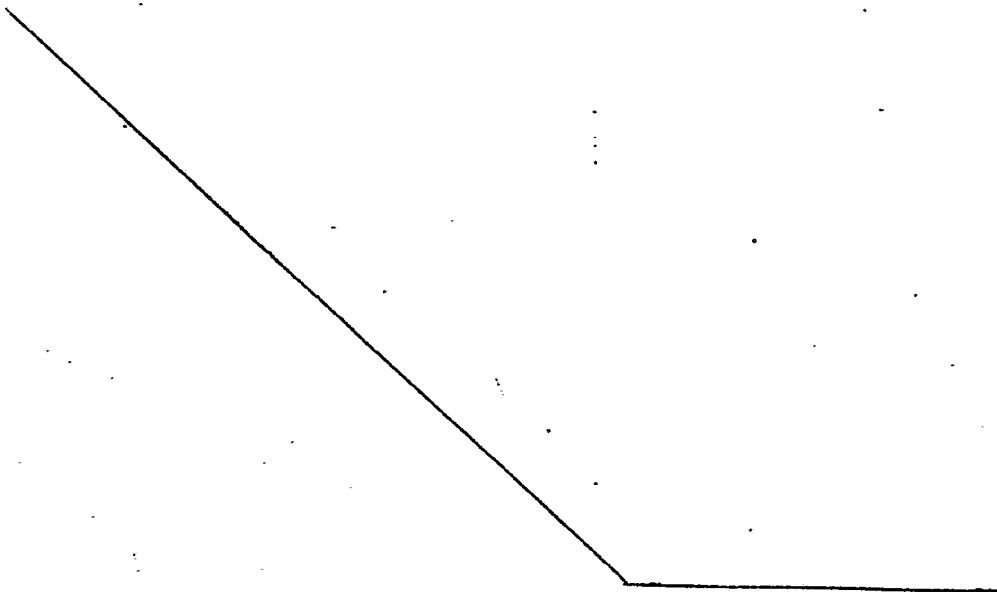
20

25



Análisis de C, H, N
 Calculado/Encontrado

mo lar	P.f. (°C)	Análisis de C, H, N			
		C	H	O	N
2,4	185	48,97	6,17	16,31	28,29
	187	48,94	6,22	16,51	28,25



1

EJEMPLO 6

Utilizando el procedimiento de los Ejemplos 2 y 3, se preparan las siguientes sales de la 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxi-etil-amino)propil)purina con ácidos farmacológicamente activos.

	Anión del ácido	Peso molecular	P.f. (°C)	Análisis de C, H, N			
				Calculado/Encontrado			
				C	H	O	N
5	5-Metil-isoxazol-3-carboxilato	339,0	120	48,85	5,89	20,34	24,92
				48,95	6,08	20,12	24,99
	3,4,5-Trimetoxibenzoato	478,5	143	52,71	6,52	23,41	17,56
10				52,82	6,75	22,40	17,90
	Orotato	422,0	225	45,50	5,25	22,73	26,53
				45,52	5,35	23,03	26,23
	Teofilin-7-acetato	504,5	117-118	47,61	5,59	19,02	27,76
15				47,35	6,12	18,52	28,10
	5-Cloroindol-2-carboxilato	461,9	125	52,00	5,24	13,85	21,23
				52,12	5,24	14,55	21,31
	Flufenaminato	547,5	136	54,84	5,15		17,91
20				55,07	5,19		17,78

25

EJEMPLO 6

Utilizando el procedimiento de los Ejemplos 2 y 3 sales de la 6-amino-9-(2-hidroxi-3-(N-metil-N-2-hidroxietil)-a dos farmacológicamente activos.

1

5

10

15

20

25

<u>Anión del ácido</u>	<u>Peso mo lecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>Al Ca. C</u>
5-Metil-isoxazol-3-carboxilato	339,0	120	48,8 48,9
3,4,5-Trimetoxibenzoato	478,5	143	52,7 52,8
Orotato	422,0	225	45,5 45,5
Teofilin-7-acetato	504,5	117- 118	47,6 47,3
5-Cloroindol-2-carboxilato	461,9	125	52,0 52,1
Flufenaminato	547,5	136	54,8 55,0

EJEMPLO 6

amiento de los Ejemplos 2 y 3, se preparan las siguientes

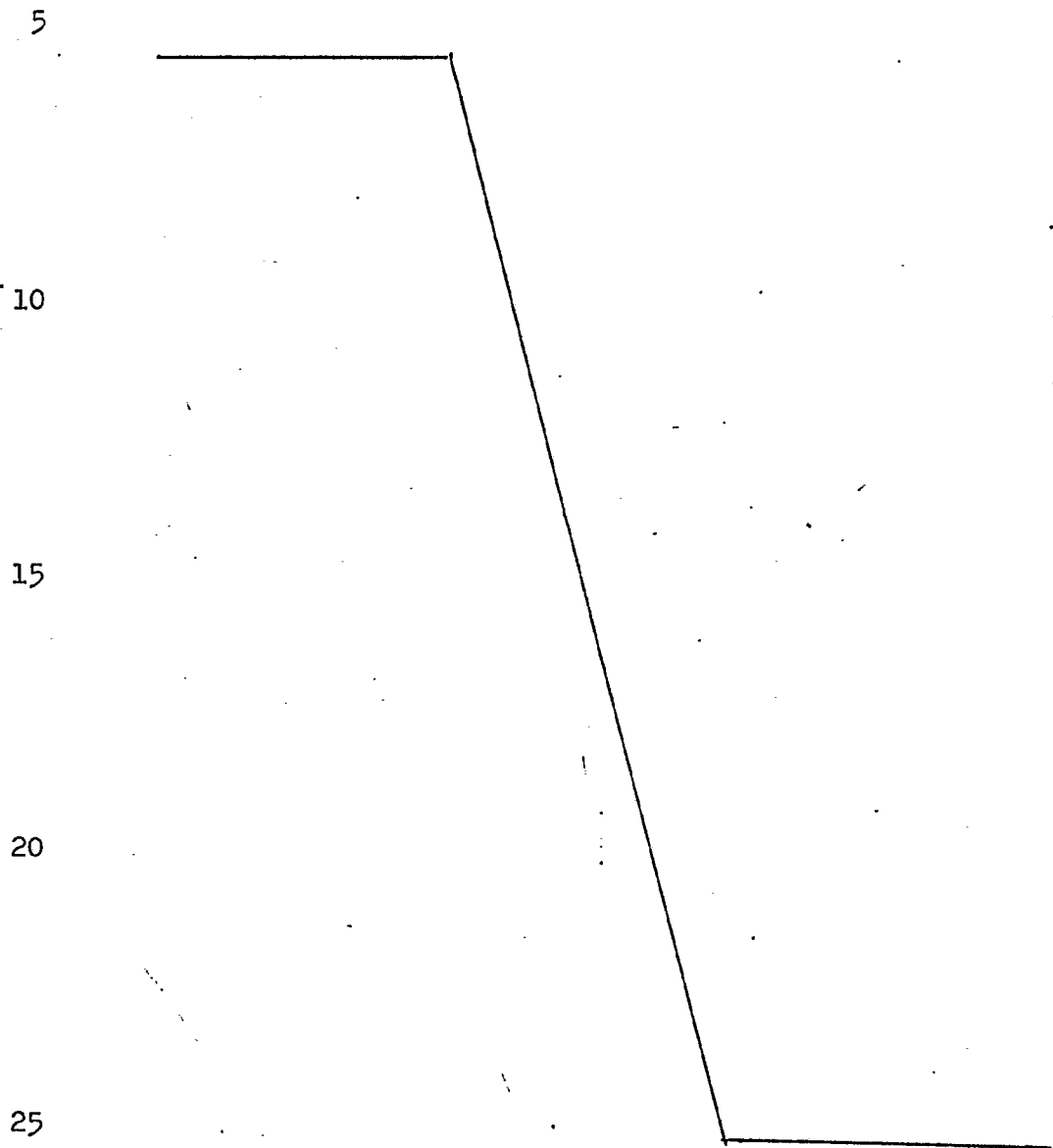
- (N-metil-N-2-hidroxi-etil-amino)propil]purina con áci-

<u>Peso mo</u> <u>lecular</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>Análisis de C, H, N</u>			
		<u>Calculado/Encontrado</u>			
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>O</u>	<u>N</u>
339,0	120	48,85	5,89	20,34	24,92
		48,95	6,08	20,12	24,99
478,5	143	52,71	6,52	23,41	17,56
		52,82	6,75	22,40	17,90
422,0	225	45,50	5,25	22,73	26,53
		45,52	5,35	23,03	26,23
504,5	117-	47,61	5,59	19,02	27,76
	118	47,35	6,12	18,52	28,10
461,9	125	52,00	5,24	13,85	21,23
		52,12	5,24	14,55	21,31
547,5	136	54,84	5,15		17,91
		55,07	5,19		17,78

1

EJEMPLO 7

Utilizando el procedimiento de los Ejemplos 2 y 3, se prepara el nicotinato de 6-amino-9-[2-hidroxi-3-(N-di(2-hidroxietil-amino)propil] purina, p.f. 102-104°C.



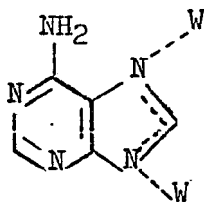
1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

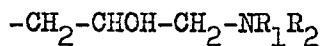
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de adenina de fórmula:



(I, II)

10

donde W es un radical de fórmula:



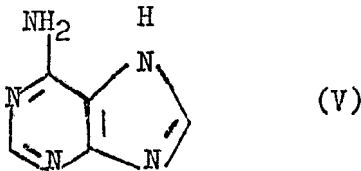
15

20

25

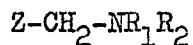
donde R₁ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono y R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono; y las líneas punteadas significan que el radical W puede estar unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo pentagonal; pero sólo a uno, y el otro átomo de nitrógeno es el que soporta el doble enlace; cuyo procedimiento comprende hacer

1 reaccionar un compuesto de fórmula:



5

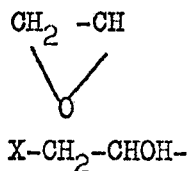
con un compuesto de fórmula:



10

donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y Z representa un radical de fórmula:

15



20

donde X es un grupo fácilmente desplazable, para producir la correspondiente alquilación del compuesto de fórmula (V) y, en el caso de que los reactivos empleados estén protegidos, separar los grupos N- u O- protectores del correspondiente compuesto N-prottegido u O-prottegido y después, si se desea, formar otra sal del compuesto obtenido.

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es un grupo hidroxietilo.

1 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 ó 2, donde R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono.

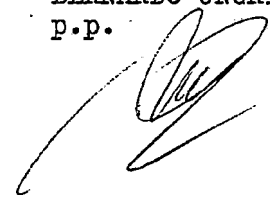
5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R_2 es un grupo metilo.

10 5.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 4 donde la etapa de formación de la sal com-
prende la reacción de la base de fórmula (I,II) con el ácido
3-metilpirazol-5 carboxílico para formar la sal 3-metilpirazol-
5-carboxilato del compuesto de fórmula (I,II).

15 6.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ADENI-
NA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas
mecanografiadas.

Madrid, 22 de Abril de 1977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

25