



1971

Nº 370.718

370718

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, USA.

Enunciado: UN METODO DE PREPARACION DE UNA 5-AMINO SUSTITUIDO-6-CLORO-1H-IMIDAZO(4,5-b) PIRAZIN-2-ONA.

Prioridad: de la solicitud de patente canadiense nº 28.998 del 31 agosto 1.968.

NGS.-

270710

21

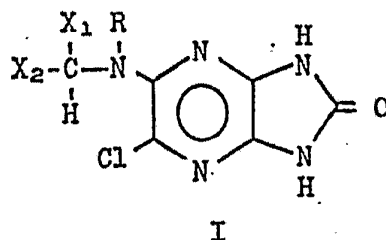


1

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos orgánicos y a productos químicos intermedios que son útiles en este proceso. Más especialmente, se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-amino sustituido-6-cloro-(1H)-imidazo [4,5-b]pirazin-2-onas, representadas por la fórmula (I):

5

10



15

20

25

donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; X₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono y X₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede llevar un sustituyente alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, anillo monocíclico que puede llevar 1 átomo de halógeno, piridilo, aminoalquilo en el que el átomo de nitrógeno terminal está disustituido con alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono o puede formar parte de un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros. El anillo heterocíclico puede estar formado por una cadena divalente de 4 o 5 miembros, optativamente interrumpida con un nitrógeno no sustituido, un nitrógeno sustituido



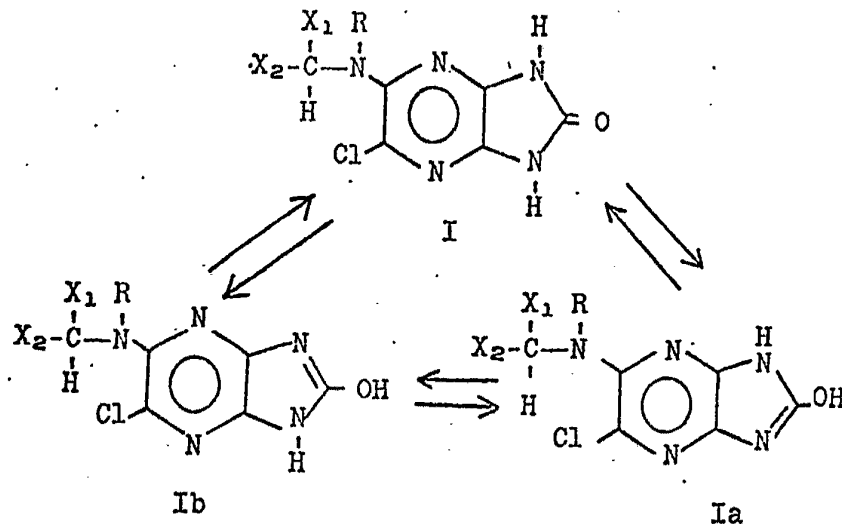
1 con un radical alquilo inferior o un átomo de oxígeno. Entre estas porciones heterocíclicas se encuentran los grupos piperazino, piperidino y morfolino. Los com-
 5 puestos de fórmula I son agentes antihipertensores muy eficaces, activos por vía oral y relativamente no tóxicos, con un grado moderado de actividad diurética y sa-
 lurética.

10 Los compuestos de fórmula I son de carácter tautómero y existen como 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-onas (la estructura indicada en la fórmula I) y como los correspondientes 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-oles (las estructuras indicadas en las fórmulas Ia y Ib) como sigue:

15

20

25





21 AGO 1959

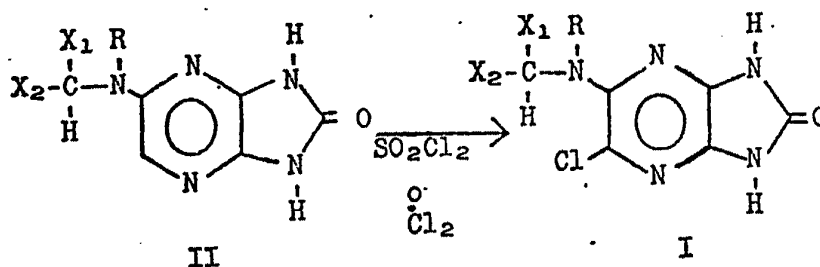
370718

1
5
10
15
20
25

Aunque las formas enólicas representadas por las fórmulas Ia y Ib pueden constituir una forma importante o predominante de un compuesto dado, para mayor brevedad solo nos referiremos a una forma en toda esta memoria. Debe entenderse, sin embargo, que el presente invento incluye la producción de los compuestos representados por todas las estructuras tautómeras.

Los compuestos de este invento pueden ser administrados en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixires, preparaciones inyectables y similares, en composiciones que contienen uno o más de los compuestos de fórmula I como único ingrediente activo o en combinación con otros ingredientes terapéuticos. Los compuestos son administrados ventajosamente a una dosis comprendida aproximadamente entre 5 mg diarios y 750 mg diarios por cada 70 kg de peso corporal. La dosis puede ser administrada en cantidades subdivididas en un régimen de dos a cuatro veces al día.

El presente invento está basado en el descubrimiento de que los compuestos de fórmula I y los productos intermedios para su obtención pueden ser obtenidos por cloración del Compuesto II, como describe la siguiente ecuación en la que X_1 , X_2 y R son los definidos anteriormente.



La 5-(X₁X₂CHNR)-6-cloro-(1H)-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona de fórmula I se prepara por cloración del compuesto de fórmula II mediante tratamiento con cloro o por tratamiento con cloruro de sulfurilo.

10 En el proceso de cloración directa, el compuesto de fórmula II es dispersado o disuelto en un disolvente, por ejemplo ácido acético glacial, un disolvente aromático como tolueno o benceno, un alcohol inferior, dimetilformamida, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetonitrilo o similares. Después se trata

15 con dos equivalentes en moles aproximadamente de cloro, a una temperatura comprendida entre unos 25°C y 100°C.

20 En el procedimiento con cloruro de sulfurilo, el Compuesto II en un disolvente inerte como benceno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o similares, es tratado alrededor de la temperatura ambiente con cloruro de sulfurilo, entre 1 y 3 horas aproximadamente y finalmente a unos 50-150°C durante 3 a 12 horas aproximadamente. Después la mezcla se concentra para separar

25

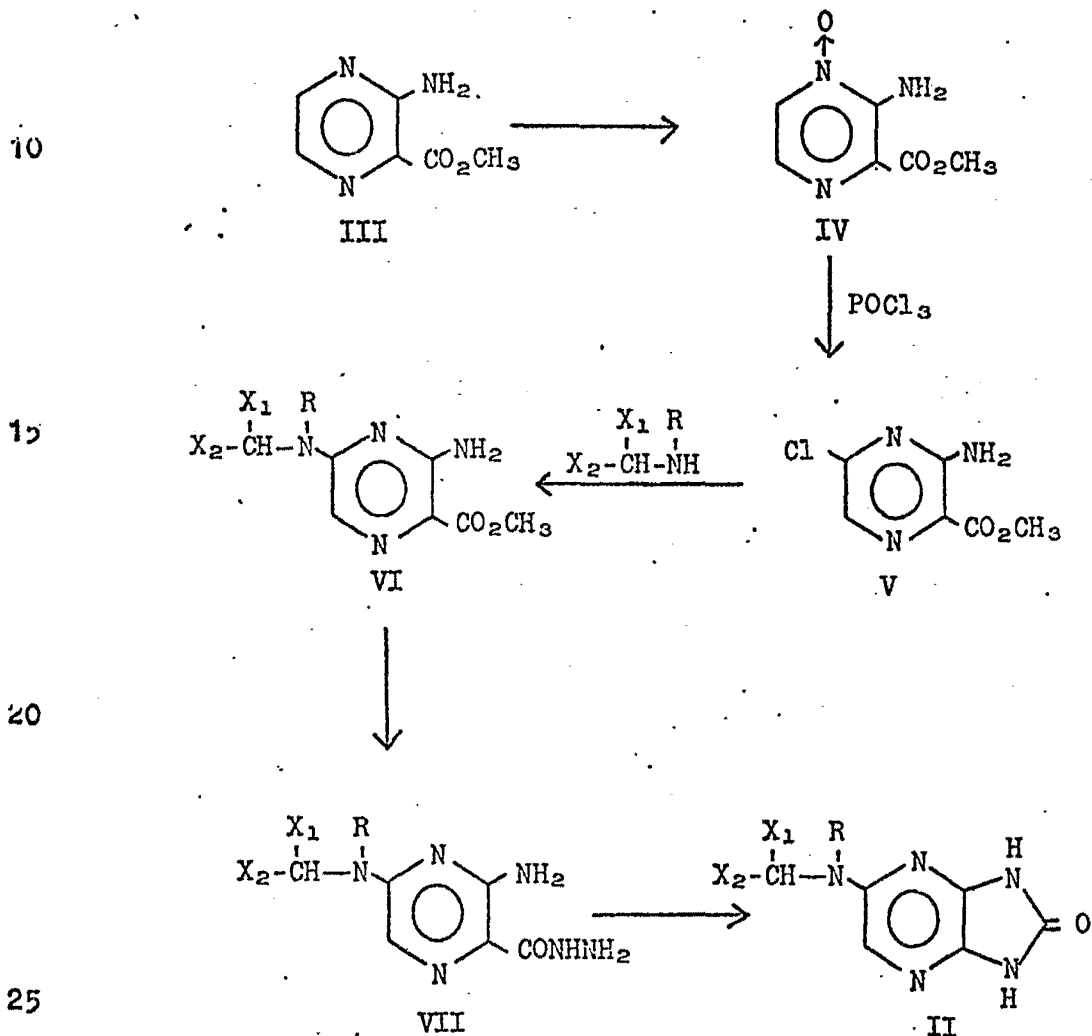
370718

21



1 rar el cloruro de sulfurilo en exceso y se recoge el producto precipitado.

El material de partida para el procedimiento de este invento se obtiene mediante una serie de reacciones indicadas por el siguiente esquema de reacción:





370718

1 El Compuesto IV, 4-óxido de 3-aminopirazinoato
de metilo, puede ser preparado por reacción de 3-ami-
nopyrazinoato de metilo, III, con ácido m-cloroper-
benzoico, preferiblemente en presencia de un disol-
5 vente como el cloroformo y con calefacción moderada.

 La reacción del oxicloriguro de fósforo con el
Compuesto IV para dar 3-amino-5-cloropyrazinoato de
metilo, Compuesto V, transcurre más favorablemente
a la presión atmosférica, entre 50° y 105°C, ya sea
10 con un exceso de oxicloriguro de fósforo como disolven-
te o con un diluyente inerte como benceno, tolueno,
hexano o similares.

 El tratamiento del compuesto 5-clorado, V, con
una amina de estructura $X_1X_2CH(R)NH$, en un disolvente
15 como un alcohol inferior, en condiciones de reflujo,
da lugar a la sustitución del grupo 5-cloro para dar
el Compuesto VI, 3-amino-5- $X_1X_2CH(R)N$ -pirazinoato de
metilo.

 El Compuesto VII, las hidrazidas correspondien-
20 tes, se prepara a partir de VI calentando a reflujo
con hidrazina en un alcohol inferior, durante 1 a 5
horas.

 Las imidazo [4,5-b]pirazin-2-onas (II) se prepa-
ran por diazotación del Compuesto VII por tratamiento
25 del mismo en 2-metoxietanol con nitrito de isoamillo

370718



1 en presencia de hidrógeno etanólico a unos 100°C.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento y no se pretende que limiten el mismo.

EJEMPLO 1

5 5-Etilamino-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona

Etapas A:

A una solución agitada de 3,0 g (0,02 moles) de 3-aminopirazinoato de metilo en 50 ml de cloroformo se añaden 3,6 g (0,02 moles) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. Se separa el disolvente a vacío y el producto se lava sobre un filtro, utilizando metanol caliente. El rendimiento es de 2,4 g (73 %) de producto que funde a 230-234°C (desc.). El producto es recristalizado en acetonitrilo y da 4-óxido de 3-aminopirazinoato de metilo, p.f. 235-237°C (desc.).

15

Etapas B:

A una suspensión agitada de 2,5 g (0,015 moles) de 4-óxido de 3-aminopirazinoato de metilo en 25 ml de dimetilformamida se agregan de una sola vez 5 ml de oxiclорuro de fósforo. La temperatura de la mezcla de reacción asciende a 80°C y se agita sin calefacción adicional durante 10 minutos, vertiendo después sobre 100 g de hielo. Se deja en reposo la solución durante 20 horas, durante cuyo tiempo se se

20

25

370718



1969

1 para el producto, El rendimiento es de 1,2 g (45 %) de un material que funde a 180-185°C. Después de recristalización en etanol, el 3-amino-5-cloropirazinoato de metilo funde a 185-187°C.

5 Etapa C:

A una mezcla de 1 mol de 3-amino-5-cloropirazinoato de metilo y 1 litro de dimetilsulfóxido, previamente enfriada a 0-5°C, se añade 1 mol de etilamina en un autoclave agitado. Se cierra el autoclave y la mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas (se produce cierta presión). Se enfría la mezcla a 5°C, se transfiere a un matraz y se diluye con 10 litros de agua, recogiendo en un filtro el 3-amino-5-etilaminopirazinoato de metilo.

15 Etapa D:

A una mezcla de 1 mol de 3-amino-5-etilaminopirazinoato de metilo de la Etapa C y 2 litros de alcohol isopropílico se agregan 1,5 moles de hidrazina. La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas, se concentra a vacío hasta 400 ml y se diluye con 3 litros de agua, recogiendo en un filtro la hidrazida de ácido 3-amino-5-etilamino-2-pirazinoico.

20 Etapa E:

25 A una solución agitada de 0,15 moles de hidrazida del ácido 3-amino-5-etilamino-2-pirazinoico de la



1969

370718

1 Etapa B y 40 cc de HCl 8 M (en etanol) en 700 cc de
2-metoxietanol, mantenida a 100°C, se agrega una so-
lución de 20 cc de nitrito de isoamilo en 80 cc de
2-metoxietanol, a lo largo de un periodo de 1 hora.
5 La mezcla se mantiene a 100°C durante 1 hora más,
se enfría a 25°C, se diluye con 2 litros de agua y
la 5-etilamino-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona se re-
coge en un filtro.

 Empleando el procedimiento del Ejemplo 1, Eta-
10 pas C, D y E, pero sustituyendo la etilamina utiliza-
da en la Etapa C por una cantidad equivalente de una
amina de fórmula $X_1X_2CH(R)NH$, descrita en la Tabla I,
se producen los 3-amino-5- $X_1X_2CH(R)N$ -pirazinoatos de
metilo también descritos en la Tabla I que, por tra-
15 tamiento con hidrazina como en la Etapa D y diazota-
ción como en la Etapa E, da las 5- $X_1X_2CH(R)N$ -1H-imida-
zo[4,5-b]pirazin-2-onas, también descritas en la Ta-
bla I.

20

25

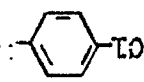
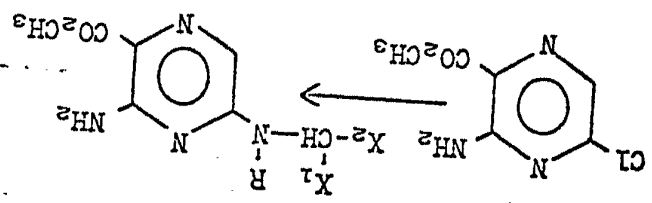
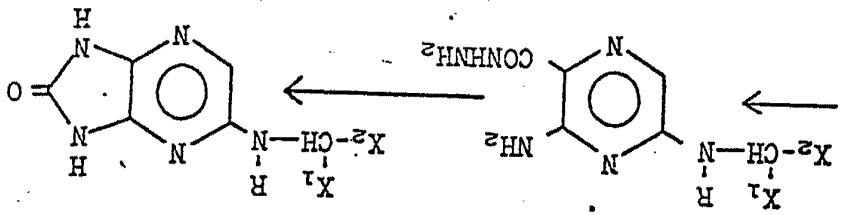
H		H	25
H	CH_2COOH	H	
H	----- $(\text{CH}_2)_4$ -----	H	
H	CH_3	CH_3	20
H	$\text{CH}_2=\text{CH}$	H	
H	$\text{H}-\text{C}-\text{H}$	H	
H	C^2H_5	H	
H	H	H	
CH_3	H	H	15
R	X_2	X_1	

TABLE I



1

370718




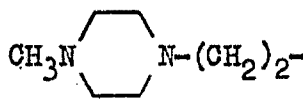
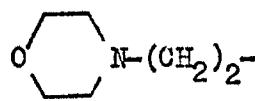




370718

1

TABLA I (continuación)

	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>
	H		H
5	H		H
	H		H
	H	CH ₃ CONHCH ₂ ⁻	H
10	H	(CH ₃) ₂ CHNH(CH ₂) ₂ ⁻	H
	H	CH ₃ CONH(CH ₂) ₂ ⁻	H
	H	(CH ₃) ₂ NCH ₂ ⁻	H
	H	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ ⁻	H
	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ ⁻	H
15	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ ⁻	H
	H	CH ₃ N  N-(CH ₂) ₂ ⁻	H
	H	 N-(CH ₂) ₂ ⁻	H
20	H	CH ₃ ⁻	C ₂ H ₅ ⁻
	H	CH ₃ ⁻	CH ₃ ⁻

EJEMPLO 2

5-Etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona

25 Por una mezcla de 3 litros de ácido acético glacial, 3 litros de agua y 1 mol de 5-etilamino-1H-

370718



1 imidazo [4,5-b] pirazi-2-ona del Ejemplo 1 se pasan 2
moles de cloro a 50°C, durante 1 hora. La mezcla se
enfria a 25°C y se trata con una solución de 200 g
de bisulfito sódico en 2 litros de agua. El producto,
5 5-etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona,
p.f. 248-249°C, se recoge en un filtro.

EJEMPLO 3

5-Etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona

10 A una suspensión de 1 mol de 5-etilamino-1H-
imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona de la Etapa C del Ejemplo
1 en 2 litros de benceno se añaden 250 cc de cloruro
de sulfurilo (SO₂Cl₂) a lo largo de 30 minutos. La mez.
cla se agita durante 1 hora, se hierve a reflujo durante
6 horas y se concentra hasta 400 cc. El producto, 5-etil-
15 amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona, p.f. 248-
249°C, se recoge sobre un filtro.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 2 o del
Ejemplo 3, pero sustituyendo la 5-etilamino-1H-imidazo
[4,5-b] pirazin-2-ona utilizada allí por una cantidad
20 equivalente de las 5-X₁X₂CH(R)N-1H-imidazo [4,5-b] pira-
zin-2-onas descritas en la Tabla II, se producen las
correspondientes 5-X₁X₂CH(R)N-6-cloro-1H-imidazo [4,5-
b] pirazin-2-onas, también descritas en la Tabla II.

25

370718

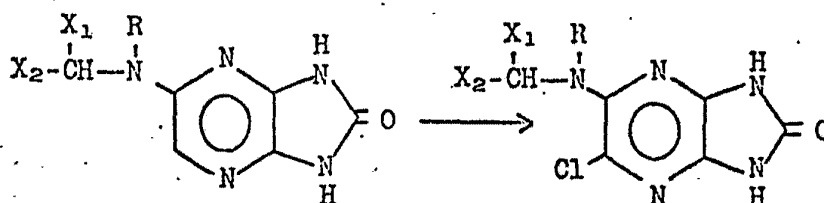


1969

1

TABLA II

5

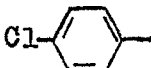





10

15

20

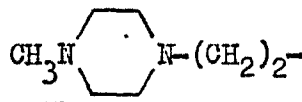
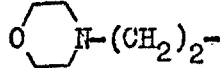
25

<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>	<u>p.f. del pro- ducto (°C)</u>
H	H	CH ₃ -	216-217
H	H	H	>280
H	C ₂ H ₅ -	H	215-216
H	n-C ₃ H ₇ -	H	197-198
H	CH ₂ =CH-	H	224-225
CH ₃ -	CH ₃ -	H	247-249
	-(CH ₂) ₄ -	H	256-257
H	CH ₃ OCH ₂ -	H	229-231
H		H	270-271
H		H	280
H		H	271-272
H		H	291-293
H	CH ₃ CONHCH ₂ -	H	235-238



370718

7 TABLA II (continuación)

	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	R	p.f. del pro ducto (°C)
	H	(CH ₃) ₂ CHNH(CH ₂) ₂ ⁻	H	190-192
5	H	CH ₃ CONH(CH ₂) ₂ ⁻	H	226-227
	H	(CH ₃) ₂ NCH ₂ ⁻	H	219-220
	H	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ ⁻	H	276-278
	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ ⁻	H	188-190
	H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ ⁻	H	278-279
10	H		H	167-169
	H		H	154-156
	H	CH ₃ ⁻	C ₂ H ₅ ⁻	207-208
	H	CH ₃ ⁻	CH ₃ ⁻	203-205
15				
20				
25				

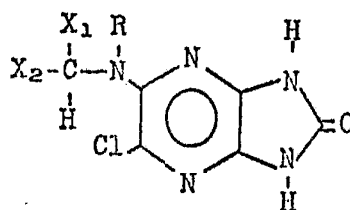


1971

370718

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una 5-amino sustituido-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona de fórmula:



10 donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; X₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono y X₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede llevar un sustituyente alcoxilo, arilo monocíclico que puede contener 1 átomo de halógeno, piperidilo, aminoalquilo en el que el átomo de nitrógeno terminal está disustituido con un alquilo inferior o puede formar parte de un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros formado por una cadena divalente de 4 o 5 miembros, optativamente interrumpida por 1

15 átomo de nitrógeno no sustituido, 1 átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquilo inferior o 1 átomo de oxígeno, cuyo procedimiento consiste en tratar un

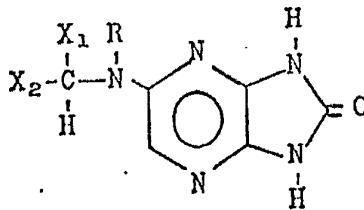
20 compuesto de fórmula:

25

370718



1971



1
5
donde X_1 , X_2 y R son los definidos anteriormente, con un agente de cloración seleccionado entre cloro y cloruro de sulfurilo y recuperar el derivado clorado deseado.

10 2. Un método según la Reivindicación 1, en el que X_1 y R son hidrógeno y X_2 es metilo.

3. Un método según la Reivindicación 1, en el que X_1 y R son hidrógeno y X_2 es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono.

15 4. Un método según la Reivindicación 1, en el que X_1 y R son hidrógeno y X_2 es di(alquilo) inferior aminoalquilo inferior.

20 5. Un método según la Reivindicación 1, en el que el agente de cloración es cloro elemental.

6. Un método según la Reivindicación 1, en el que el agente de cloración es cloruro de sulfurilo.

25 7. Un método según la reivindicación 1, en el que X_1 y R son hidrógeno, y X_2 es 2-(dimetilamino)-metilo.

370718



1971

1 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la patente de invención que se solicita: UN METODO
DE PREPARACION DE UNA 5-AMINO SUSTITUIDO-6-CLORO-1H-IMIDAZO
(4,5-b)PIRAZIN-2-ONA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas me-
canografiadas.

Madrid, 21 agosto 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25