



Nº 370.873

370873

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA
5- $\text{-(X}_1\text{X}_2\text{)CH-NH}$ -6-CLORO-1H-IMIDAZO[4,5-b]PIRAZIN-2-ONA.

Prioridad: de la solicitud de patente canadiense nº 28.997 del 31 de agosto de 1.968.

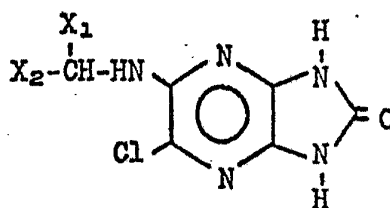
MGS.-



26

100-1988

1 Este invento se refiere a la provisión de un
procedimiento para la preparación de nuevos compuestos
orgánicos y a los productos químicos intermedios que
son útiles en este procedimiento. Se refiere más espe-
5 cialmente 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:



10

15

20

donde X_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de car-
bono y X_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de car-
bono que puede llevar un sustituyente alcoxilo inferior,
arilo monocíclico que puede llevar 1 átomo de halógeno,
piridilo, aminoalquilo en el que el átomo de nitrógeno
terminal puede estar mono o disustituido con un alquilo
inferior o monosustituido con un grupo acilo inferior.
Los compuestos de fórmula I son agentes antihipertenso-
res muy eficaces, activos por vía oral y relativamente
no tóxicos, con un grado moderado de actividad diurética
y salurética.

25

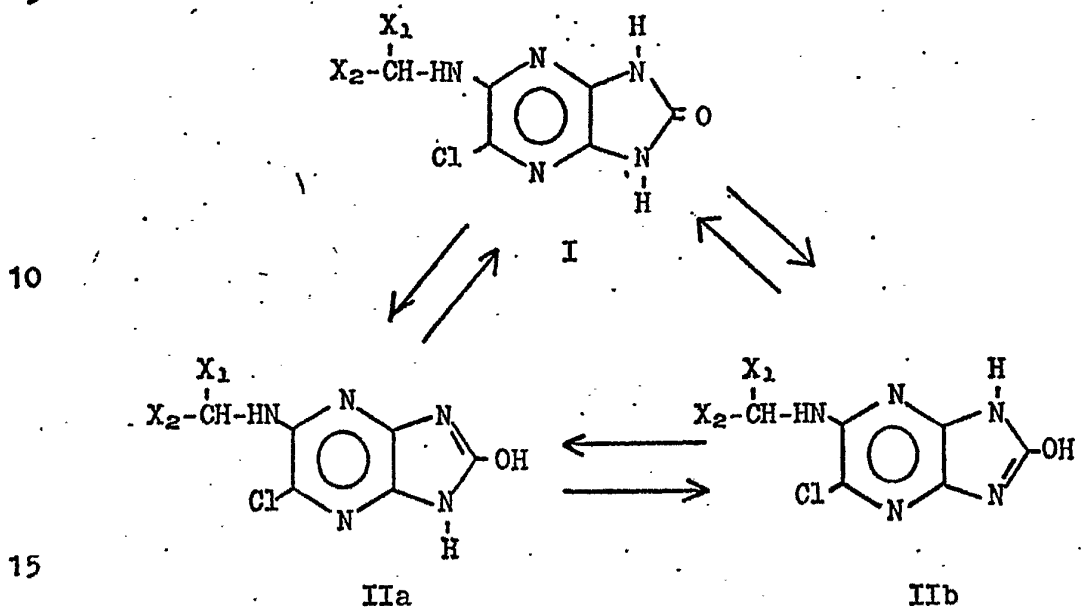
Los compuestos de fórmula I son de naturaleza
tautómera y existen como 1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-

- 2 - 370873



1 onas (la estructura mostrada en la fórmula I) y como
los correspondientes 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-oles
(las estructuras mostradas por las fórmulas IIa y IIb)
como sigue: :

5



15

20

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

25

Los compuestos de este invento pueden ser adminis

370873



1 trados en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixi-
res, preparaciones inyectables y similares, en composi-
ciones que comprenden uno o más de los compuestos de
fórmula I como único ingrediente activo o en combinación
5 con otros ingredientes terapéuticos. Los compuestos son
administrados ventajosamente a una dosis comprendida en-
tre unos 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 2 a 4 veces al
10 día.

 El presente invento está basado en el descubrimiento
de que los compuestos de fórmula I y los productos inter-
medios de los mismos pueden ser obtenidos a partir de hi-
drazida del ácido 3-amino-6-cloropirazinoico mediante
15 una serie de reacciones que pueden ser descritas por la
siguiente ecuación:

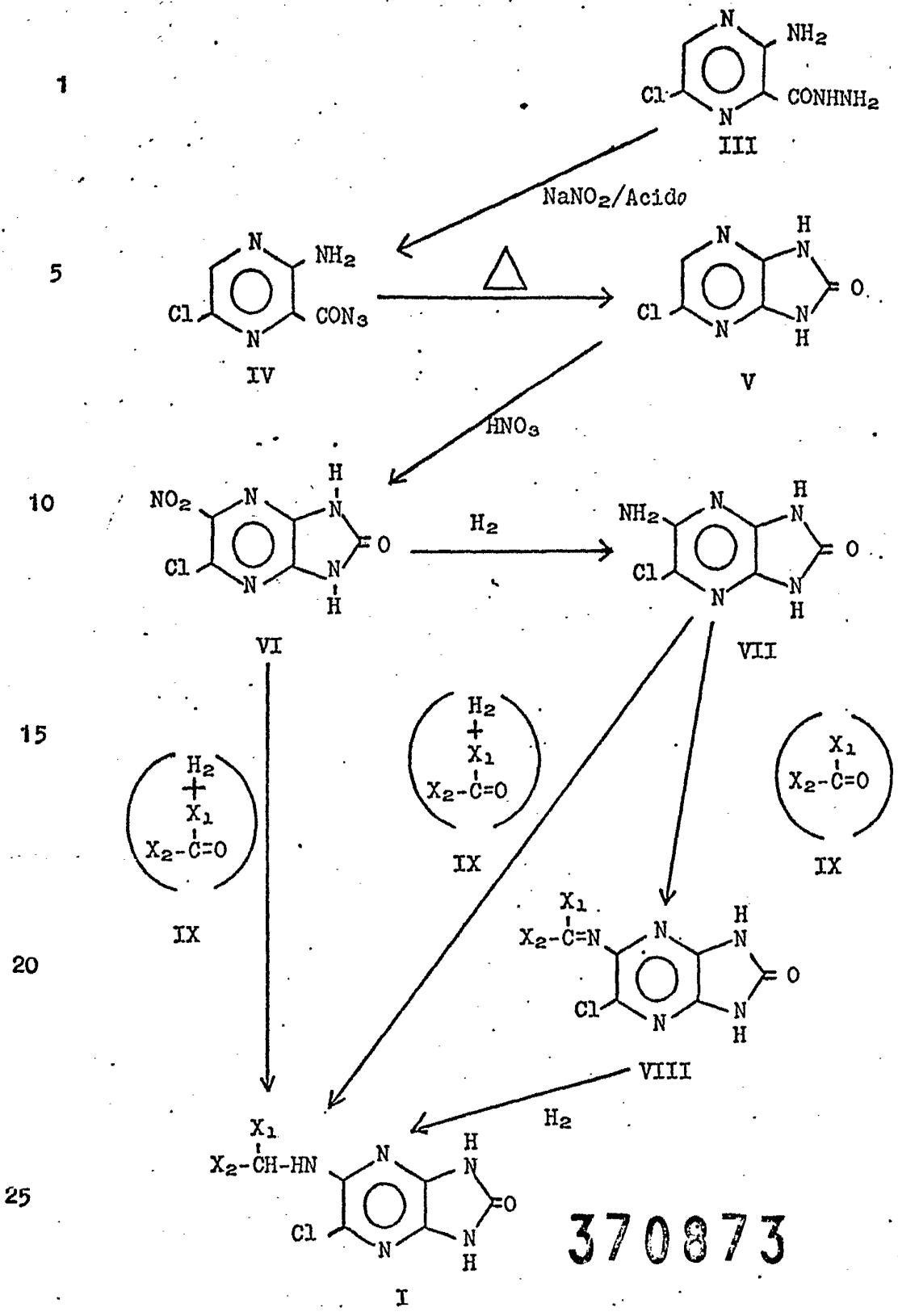
20

25

370873



26





1

5

10

15

20

25

Los compuestos de fórmulas V, VI, VII y VIII son de naturaleza tautómera de la misma forma descrita anteriormente para las 1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-onas, es decir, pueden existir en las formas enólicas. Para mayor brevedad, solamente nos referiremos en la memoria a la forma ceto, pero debe entenderse que estos compuestos incluyen ambas formas tautómeras enólicas.

La azida de ácido pirazinoico de fórmula IV se prepara por diazotación de la hidrazida de fórmula III empleando una reacción de Curtius o una modificación de la misma. El material de partida de fórmula III se hace reaccionar con un producto de diazotación como ácido nitroso, un nitrito de metal alcalino o un nitrito orgánico como nitrito de isoamilo, en un medio ácido que produce la formación de la azida de ácido 3-amino-6-cloropirazinoico. La azida se transpone espontáneamente cuando se calienta en un disolvente a 6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, representada por la

370873



1 fórmula V. El nitrito, generalmente nitrito sódico o
potásico en agua, se agrega lentamente, de preferen-
cia por debajo de la superficie, a una solución agita-
da de la hidrazida en ácido mineral, generalmente áci-
5 do clorhídrico entre 0,5 N y 8 N aproximadamente, pero tam-
bién pueden emplearse ácido sulfúrico, bromhídrico o
similares, a una temperatura comprendida entre la am-
biente y la temperatura del baño de vapor aproxima-
mente. La temperatura empleada es normalmente la requie-
rida para disolver la hidrazida. La azida de ácido inter-
10 media precipita de la mezcla de reacción y debido a su na-
turaleza explosiva normalmente no es purificada ni ca-
racterizada, sino simplemente recogida por filtración,
secada cuidadosamente y utilizada en la siguiente etapa.

15 La azida de ácido 3-amino-6-cloropirazinoico in-
termedia de fórmula IV se disuelve en un disolvente al-
cohólico como metanol, etanol, propanol, isopropanol,
butanol o similar o por razones de solubilidad en un al-
cohol sustituido como metilcellosolve, 2-metoxietanol,
20 2-etoxietanol o similares y se calienta en un baño de
vapor durante 1 a 5 horas. Son satisfactorias unas tem-
peraturas comprendidas aproximadamente entre 50°C y la
de reflujo del disolvente, siendo conveniente la tempe-
ratura del baño de vapor. Análogamente, son suficientes
25 de 1 a 5 horas para completar la reacción pero no son

370873



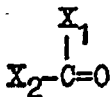
304

1 perjudiciales unos periodos más prolongados, por ejem-
plo durante toda la noche si conviene. El producto es
aislado por evaporación del disolvente y recristaliza-
ción en un disolvente adecuado o mezclas de disolventes.

5 El compuesto VI, 5-nitro-6-cloroimidazo [4,5-b]
pirazin-2-ona, se prepara haciendo reaccionar el compues-
to V con ácido nítrico, preferiblemente con ácido nítri-
co fumante. La nitración puede ser realizada en ausen-
cia o en presencia de ácidos adicionales, como ácido sul-
10 fúrico, a temperaturas del orden de 0°C a 75°C. La mezcla
de reacción se enfría después de haber mantenido las con-
diciones de reacción durante un periodo suficiente para
dar el producto deseado, normalmente entre 0,25 y 6 ho-
ras aproximadamente. El producto es precipitado después,
15 por ejemplo agregando agua al mismo y el precipitado se
recupera por filtración o similar para aislar el compues-
to deseado representado por la fórmula VI. Este último
puede ser purificado por cualquier técnica de cristali-
zación conocida.

20 El compuesto I, una 5-amino sustituido-6-cloro-
1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ona, se prepara a partir de
los compuestos VI y VII por tratamiento con un aldehido
e hidrógeno, en presencia de un catalizador. Los alde-
hidos útiles son los que poseen la siguiente fórmula
25 estructural:

370873



IX

5 donde X_1 y X_2 son los definidos anteriormente. La conversión de los compuestos VI y VII en el compuesto I puede ser efectuada directamente o realizada por etapas. Así, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VI o VII con el aldehído de fórmula IX en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, se obtiene

10 directamente el compuesto I. Los catalizadores de hidrogenación adecuados que pueden ser utilizados son los metales del grupo VIII del sistema periódico o sus óxidos o mezclas. Son catalizadores especialmente adecuados el platino, paladio o níquel Raney, con o sin soporte, por

15 ejemplo carbón activo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte entre los que se encuentran los hidrocarburos aromáticos como benceno o tolueno; alcoholes inferiores como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y similares; alcohol bencílico; dimetilformamida; tetracloruro de carbono y similares. La reacción

20 se lleva a cabo en condiciones de temperatura tales que el aldehído se condensa con el sustituyente amínico del anillo de pirazina. Las temperaturas adecuadas que pueden ser empleadas son las comprendidas aproximadamente entre

25 10°C y 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente

370873



1 para conseguir rendimientos sustanciales del producto
deseado, generalmente entre 30 minutos y 2 días. Se
hace burbujear hidrógeno a través de la mezcla de reac-
ción durante toda la reacción con objeto de convertir
5 prácticamente de forma completa el grupo nitro del ani-
llo de pirazina en el correspondiente grupo amina y
después saturar cualquier enlace insaturado entre el
nitrógeno aminico y el átomo de carbono del aldehido,
cuyo enlace es formado durante la reacción de conden-
10 sación. La presión de reacción puede variar dentro de
un amplio intervalo comprendido entre 15 psi y 200 psi
aproximadamente (1,05 y 14 kg/cm²). El compuesto de fór-
mula I puede ser obtenido por separación del cataliza-
dor y eliminación del disolvente a vacío. Puede ser pu-
15 rificado más por procedimientos de purificación conven-
cionales.

Alternativamente, si se desea realizar la reac-
ción anterior por etapas, el compuesto VI puede ser hi-
drogenado a compuesto VII y este último puede ser N-al-
20 quilado por tratamiento simultáneo o consecutivo con hi-
drógeno y un aldehido. La vía que implica el tratamien-
to simultáneo con hidrógeno y aldehido da lugar a la
alquilación. La vía que implica el tratamiento consec-
utivo comprende la reacción del compuesto VII con un al-
25 dehido para dar el compuesto alquilidenamino VIII que

370873



1 después es catalíticamente hidrogenado a compuesto I.
En los procedimientos alternativos descritos inmediatamente más arriba, las etapas de hidrogenación se realizan en presencia de catalizadores y en condiciones
5 de reacción como las descritas anteriormente para la conversión del compuesto VI en compuesto I. La condensación del compuesto VII con un aldehído de fórmula IX puede realizarse en ausencia de un catalizador o, si es más conveniente, en presencia de un catalizador de
10 hidrogenación como los descritos anteriormente y que es empleado en la conversión previa de compuesto VI a compuesto VII. En cualquier caso, la reacción de condensación se lleva a cabo en condiciones como las descritas anteriormente para la conversión del compuesto VI a
15 compuesto I.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento y no pretenden ser limitativos del mismo.

EJEMPLO 1

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

20 Etapas A:

A una solución agitada de 9,38 g (0,05 moles) de hidrazida de ácido 3-amino-5-cloropirazincarboxílico en 200 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, mantenida a una temperatura de 40-45°C, se agrega una solución de
25 3,45 g (0,05 moles) de nitrito sódico en 20 ml de agua.

370873



1 La solución de nitrito se añade lentamente por debajo de
la superficie de la mezcla. Durante la adición, se sepa-
ra un sólido amarillo que se recupera por filtración y
se seca para dar 9,1 g (92 % de rendimiento) de azida
5 de ácido 3-amino-6-cloropirazincarboxílico, que funde
con descomposición a 155°C. El producto no es purifica-
do, sino que es utilizado directamente en la etapa si-
guiente.

Etapa B:

10 Se agita y se calienta en un baño de vapor (96°C),
durante 1 hora, una suspensión de 1,98 g (0,01 moles) de
azida de ácido 3-amino-6-cloropirazincarboxílico en 50 ml
de metilcellosolve. El disolvente se separa a vacío y el
producto se lava con agua y se seca dando 1,95 g (rendi-
15 miento, 93 %) de producto que funde a 275-278°C. Después
de cristalizar en acetato de etilo, el producto, 6-clo-
ro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, funde a 278-280°C.

Etapa C:

20 Una solución de 3 g de 6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]
pirazin-2-ona en 10 ml de ácido nítrico al 90 % se man-
tiene a la temperatura ambiente durante toda la noche.
La mezcla se vierte sobre 50 ml de agua y el sólido pre-
cipitado que resulta se recoge y se recristaliza en eta-
nol-agua (1:1) para dar 5-nitro-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]
25 pirazin-2-ona. El producto precipitado tiene un punto de



1 fusión de 310°C.

Etapa D:

5 Una solución de 1 mol de 5-nitro-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona en 4 litros de metanol se enfría a 0°C y se trata con 1,1 moles de acetaldehído. La solución se hidrogena durante 16 horas a 40 psi (2,8 kg/cm²), en presencia de 20 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta 300 cc y se diluye con 2 litros de agua dando 5-etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, p.f. 248-249°C.

10

EJEMPLO 2

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

Etapa A:

15 Se trata 1 mol de la 5-nitro-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona procedente de la Etapa C del Ejemplo 1 con 500 g de hierro y 90 cc de HCl concentrado en 700 cc de alcohol y 175 cc de agua. La mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas, se enfría a 25°C y se filtra. El filtrado se concentra para separar la mayor parte del alcohol y se neutraliza con hidróxido sódico dando 5-amino-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona. El compuesto funde por encima de 300°C.

20

Etapa B:

25 Una solución de 1 mol de 5-amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona en 4 litros de metanol se enfría a 0°C y se trata con 1,1 moles de acetaldehído. La solución se hidrogena durante 16 horas a 40 psi (2,8 kg/cm²), en presencia de 20 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta 300 cc y se diluye con 2 litros de agua dando 5-etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, p.f. 248-249°C.

370873



1 dazo [4,5-b]pirazin-2-ona en 4 litros de metanol se
enfria a 0°C y se trata con 1,1 moles de acetaldehido.
La solución se hidrogena durante 16 horas a 40 psi
(2,8 kg/cm²) en presencia de 20 g de paladio al 5 %
5 en carbón. El catalizador se separa por filtración y
el filtrado se evapora hasta 300 cc y se diluye con 2
litros de agua dando 5-etilamino-6-cloro-1H-imidazo
[4,5-b]pirazin-2-ona.

El procedimiento anterior se realiza utilizando
10 1 g de platino como catalizador y de nuevo empleando 20
g de níquel Raney en lugar de paladio en carbón para
dar el mismo producto.

EJEMPLO 3

5-(Dimetilaminoetilamino)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]pira- zin-2-ona

15

Una solución de 1 mol del 5-amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona (preparada en el Ejemplo 2, Etapa A) en 4 litros de metanol se enfria a 0°C y se trata con 1,1 moles de dimetilaminoacetaldehido. La solución se hidrogena durante 16 horas a 40 psi (2,8 kg/cm²), en presencia de 20 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta 300 cc y se diluye con 2 litros de agua dando 5-(dimetilaminoetilamino)-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona.
20
25

370873



1

EJEMPLO 4

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

Etapa A:

Una solución de 1 mol del amino-derivado de la Etapa A del Ejemplo 2 y 5 moles de acetaldehído en 5 litros de ácido acético glacial se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se concentra a presión reducida a 30-40°C hasta un volumen de 400 cc, se diluye con 2 litros de agua y se recoge en un filtro 5-etilidenamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona.

10

Etapa B:

Una solución de 1 mol de la 5-etilidenamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona de la Etapa A de este ejemplo en 4 litros de metanol se hidrogena durante 16 horas a 40 psi (2,8 kg/cm²), en presencia de 20 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta 300 cc y se diluye con 2 litros de agua dando 5-etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, p.f. 248-249°C.

15

20

EJEMPLO 5

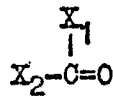
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, a excepción de que el acetaldehído es sustituido por una cantidad equimolecular de un aldehído de estructura:

25

370873

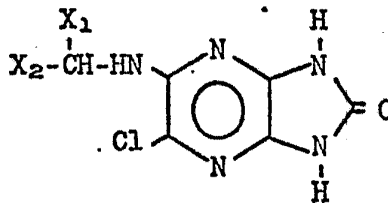


1



para dar un producto de estructura:

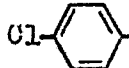



5



donde X₁ y X₂ tienen los significados atribuidos en la
Tabla I.

10

TABLA I

	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>p.f. °C</u>
	H	H	280
15	H	CH ₃ -	248-249
	H	C ₂ H ₅ -	215-216
	H	C ₃ H ₇ -	197-198
	H	CH ₃ OCH ₂ -	229-231
20	H	Cl- 	270-271
	H		280
	H		271-272
25	H		291-293 (a)

370873



1965

<u>1</u>	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>p.f. °C</u>
	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CNH-CH}_2\text{-} \end{array}$	235-238 (a)
5	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CNH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	226-227
	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N-CH}_2\text{-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	219-220
10	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N-CH}_2\text{-} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	276-278 (a)
	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N(CH}_2\text{)}_3\text{-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	278-279
15			
20			
25			

370873



16

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento de preparación de una 5-[(X₁, X₂)CH-NH]-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, donde 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, arilo monocíclico que puede llevar un átomo de halógeno, piridilo, un grupo aminoalquilo donde el átomo de nitrógeno puede llevar un sustituyente monoacilo o dialquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en reducir una 5-[(X₁, X₂)C=N]-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona, donde X₁ y X₂ son los definidos anteriormente, empleando hidrógeno en presencia de un catalizador, para obtener la 5-[(X₁, X₂)CH-NH]-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona deseada.

5

10

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que X₁ y X₂ son hidrógeno o alquilo inferior y el producto es una 5-alquil(inferior)amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que X₁ es hidrógeno o alquilo inferior y X₂ es un grupo aminoalquilo en el que el átomo de nitrógeno puede llevar un sustituyente monoacilo o mono- o di-alquilo inferior y el producto es una 5-aminoalquil(inferior)amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en



1 el que X_1 es hidrógeno, X_2 es metilo y el producto es 5-
etilamino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ona.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que X_1 es hidrógeno y X_2 es dialquil(inferior)amino-
alquilo inferior y el producto es 5-dialquil(inferior)ami-
noalquil(inferior)amino-6-cloro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-
2-ona.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que X_1 es hidrógeno y X_2 es dimetilaminometilo y el
producto es 5-[2-(dimetilamino)etilamino]-6-cloro-1H-imida-
zo [4,5-b]pirazin-2-ona.

15 7. Se reivindica por último como objeto s obre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA 5- \sphericalangle (X_1, X_2)CH-NH \sphericalangle -
6-CLORO-1H-IMIDAZO/4,5-b/PIRAZIN-2-ONA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diecinueve pá-
ginas mecanografiadas.

20 Madrid, 26 agosto 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.
[Handwritten signature]

25 370873