

27



383084

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 100-3135.

3700/RA/HW.

383084

Memoria Descriptiva

sobre:

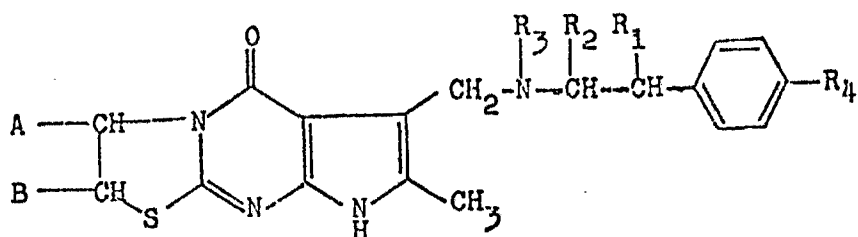
SECCION TECNICA
AGENCIA
CLASE <u>107</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolo [3,2-a] pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-ona.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde A y B juntas forman un enlace simple, o

A es etoxi o hidroximetilo y

B es hidrógeno,

R₁ es hidrógeno o hidroxilo,

5 R₂ es hidrógeno o metilo,

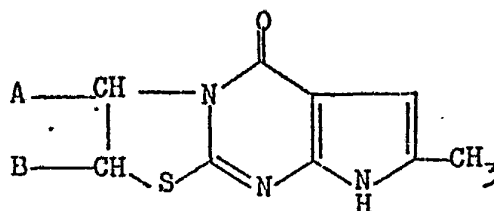
R₃ es metilo, o R₃ es hidrógeno

cuando R₂ es metilo, y

R₄ es hidrógeno, metoxi o cloro,

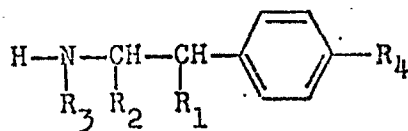
así como con un procedimiento para la producción de los mismos.

10 De acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de fórmula I mediante reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en donde A y B tienen los significados arriba indicados,
con formaldehído y una amina de fórmula III,



III

15 en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados,
en un disolvente inerte.

383084 - 3 -

27



100-3135

Las sales de adición de ácido pueden producirse de las bases libres resultantes y las bases libres pueden producirse de las sales resultantes en la forma usual.

5 El procedimiento de la invención representa en principio una reacción de Mannich, y las modificaciones y mejoras del procedimiento de Mannich pueden aplicarse al procedimiento.

El formaldehído como tal o en la forma de un compuesto liberador de formaldehído, p.ej. paraformaldehído, puede usarse para el procedimiento de la invención. Por otra parte las aminas de
10 fórmula III pueden usarse facultativamente en la forma de sus sales, con lo cual se obtienen las sales de adición de ácido correspondientes de los compuestos de fórmula I.

Es conveniente usar agua como disolvente inerte, pero también es adecuado usar un alcohol inferior tal como isopropanol o
15 alcohol isoamílico, un éter cíclico tal como dioxano, o mezclas de los mismos con agua.

El procedimiento de la invención puede efectuarse, por ejemplo, agitando durante un período prolongado una mezcla de una sal de adición de ácido de una amina de fórmula III, p.ej. el clor-
20 hidrato, un compuesto de fórmula II, y formaldehído, p.ej. en forma de solución acuosa al 40 % aprox.

La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura elevada, p.ej. a 40° a 80°C, y tiene una duración de 1 a 24 horas.

La mezcla puede contener, por ejemplo, aprox. 1 a 1,3
25 moléculas-gramo de formaldehído, y 1 a 2 moléculas-gramo de una

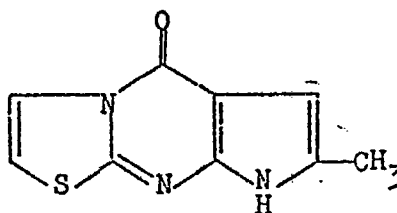


amina de fórmula III en la forma de su clorhidrato, por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula II. Es preferible usar como regulador aprox. 1 molécula-gramo de acetato de sodio por cada molécula-gramo de clorhidrato de amina.

5 Los compuestos de fórmula I producidos de acuerdo con la invención pueden aislarse como bases libres o en la forma de una sal de adición de ácido y pueden purificarse en la forma usual, p.ej. mediante cristalización.

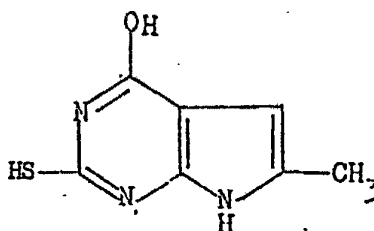
10 Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales, son nuevos.

El compuesto de fórmula IIa



IIa

puede producirse reaccionando, por ejemplo, 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula IV



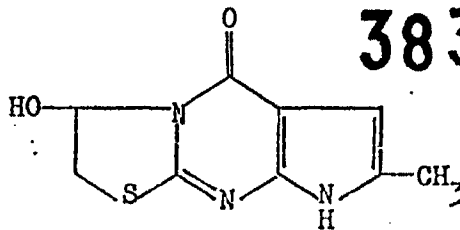
IV

15 con cloroacetaldehído. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, agitando el compuesto de fórmula IV con una solución acuosa al 30 % de cloroacetaldehído a una temperatura elevada. La deshidratación de la 2,3-dihidro-3-hidroxi-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-ona resultante de fórmula V,



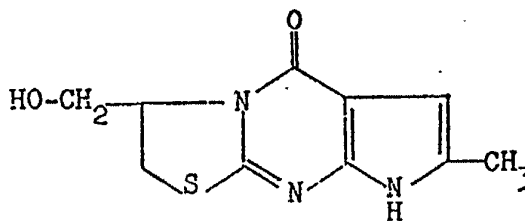
383084

V



p.ej. con hidrogensulfato de potasio, mediante calentamiento hasta aprox. 300° a 340°C en un aparato de sublimación y a aprox. 15 mm de Hg, proporciona el compuesto de fórmula IIa.

El compuesto de fórmula IIb

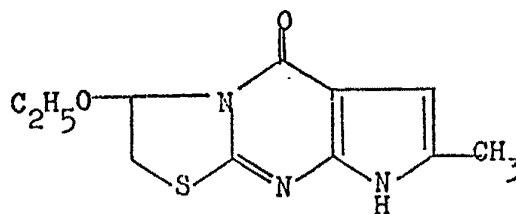


IIb

5 puede obtenerse, por ejemplo, reaccionando el compuesto de fórmula IV con una epihalohidrina, por ejemplo epiclorhidrina, en una solución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de amonio, por ejemplo una solución de hidróxido de sodio, preferentemente con agitación. La reacción puede efectuarse convenientemente a

10 temperatura ambiente.

La 3-etoxi-2,3-dihidro-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona de fórmula IIc



IIc



puede producirse, por ejemplo, reaccionando 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula IV en una solución de hidróxido de metal alcalino con dietilacetal-bromoacetaldehído, preferentemente mediante calentamiento hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, y convirtiendo la

5 2-(2,2-dietoxietilmercapto)-4-hidroxi-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina resultante en el compuesto de fórmula IIc, p.ej. mediante ebullición en una solución alcohólica de cloruro de hidrógeno.

En cuanto no se describa la producción de los materiales

10 iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos descritos en la presente Memoria.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido no han sido descritos hasta ahora en la literatura. En ensayos farmacológicos con órganos aislados y con animales, los

15 compuestos exhiben efectos múltiples y muy pronunciados y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

Los nuevos compuestos inhiben la agregación de hematoblastos causada por el difosfato de adenosina en el plasma del conejo rico en hematoblastos in vitro (método turbidimétrico según Born). Debido a este efecto, el uso de los compuestos está

20 indicado en la profilaxis de trombosis y embolismo y para el mejoramiento de la microcirculación. Las dosis que se apliquen variarán naturalmente dependiendo del compuesto empleado, el modo de

25 aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo,

27



100-3135

- 7 -

383084

5 generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con dosis entre 0,1 y 5 mg/kg de peso del cuerpo. Las dosis pueden aplicarse convenientemente en 2 a 3 porciones o en forma de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 10 a 400 mg. Las unidades de dosis para aplicación oral contienen aprox. 3 a 200 mg en asociación con un diluyente o soporte sólido o líquido.

10 En los Ejemplos siguientes que ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

**383084**

EJEMPLO 1: 7-Metil-6-[N-(2-feniletil)metilaminometil]-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona.

5 g de acetato de sodio y 4,82 cc de una solución de formaldehído al 40 % se añaden a una solución de 8,2 g de N-metil-
5 fenetilamina en 120 cc de una solución de cloruro de hidrógeno 0,5 normal. Se añaden 10 g de 7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo-
[2,3-d]pirimidin-5-ona, y la mezcla de la reacción se agita a una temperatura interna de 50° durante 12 horas. Después de enfriar, la porción no disuelta se separa mediante filtración, se le añade
10 carbonato de potasio al filtrado y éste se sacude 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y luego se evaporan hasta sequedad. Con fines de purificación el residuo de la evaporación se disuelve en una solución diluida de ácido tartárico, y la solución se sacude con
15 éter. La solución de ácido tartárico se alcaliniza nuevamente con una solución de hidróxido de sodio y se sacude con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora hasta sequedad, y el residuo de la evaporación se tritura con éter. La 7-metil-6-[N-(2-feniletil)metilaminometil]-5H,8H-
20 tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona resultante cristaliza de metanol/cloruro de metileno en prismas con un P.F. de 183-186°.

La 7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona, usada como material inicial, se obtiene como sigue:

4-Hidroxi-2-mercapto-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
25 se agita en una solución normal de hidróxido de sodio con una solución



27-AUG-1970

383084

acuosa de cloroacetaldehído al 30 % a 80° durante 15 minutos. La
 2,3-dihidro-3-hidroxi-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]-
 pirimidin-5-ona resultante (P.F. 283-286° de metanol) se convierte
 en 7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona mediante
 5 calentamiento hasta 300-340° con hidrogensulfato de potasio en un
 aparato de sublimación a 15 mm de Hg. La 7-metil-5H,8H-tiazolo-
 [3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona cristaliza de dimetilformamida/
 agua en agujas con un P.F. por encima de 320°.

Los compuestos siguientes de fórmula I se obtienen en
 10 forma análoga de acuerdo con el procedimiento de la invención a
 partir de los compuestos correspondientes de fórmula II mediante
 reacción con formaldehído y compuestos de fórmula III.

Ejemplo	Compuestos de fórmula I						P.F.	A partir de los compuestos de fórmula II con P.F.
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	B		
2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	170-173°	293-295° a)
3	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	H	129-132°	242-244° b)
4	H	H	CH ₃	OCH ₃	enlace		159-161°	>320°
5	H	H	CH ₃	Cl	enlace		167-170°	>320°
6	H	CH ₃	H	H	enlace		214-216° c)	>320°
7	OH	CH ₃	H	H	enlace		178-180° d)	>320°

a) La 2,3-dihidro-3-hidroxi-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona se obtiene como sigue:
 15 2,3-Dihidro-3-hidroxi-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo-
 [2,3-d]pirimidin-5-ona se obtiene de 4-hidroxi-2-mercapto-6-
 metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina con epíclorhidrina en presencia

383084



de 1,5 moléculas-gramo de solución de hidróxido de sodio mediante agitación durante 1 hora a temperatura ambiente.

- b) La 3-etoxi-2,3-dihidro-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-ona se obtiene como sigue:
- 5 La 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se convierte en 2-(2,2-dietoxietilmercapto)-4-hidroxi-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (P.F. 198-199° de metanol/agua) mediante ebullición durante 4 horas en una solución normal de hidróxido de sodio con dietilacetal de bromoacetaldehído. La
- 10 3-etoxi-2,3-dihidro-7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona se obtiene de 2-(2,2-dietoxietilmercapto)-4-hidroxi-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina mediante ebullición en una solución normal de cloruro de hidrógeno en etanol durante 15 minutos.
- 15 c) La (+)-7-metil-6- $\left\{ N-[(2S)-1\text{-fenil-2-propil}] \text{aminometil} \right\}$ -5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona, $[\alpha]_D^{20} = +73,2^\circ$ ($c = 5,0$ en metanol), se obtiene reaccionando 7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona con d-amfetamina y formaldehído.
- 20 d) La (+)-6- $\left\{ N-[(1R,2S)-1\text{-hidroxi-1-fenil-2-propil}] \text{aminometil} \right\}$ -7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona, $[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$ ($c = 1$ en metanol), se obtiene reaccionando 7-metil-5H,8H-tiazolo[3,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona con l-norefedrina y formaldehído.



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,

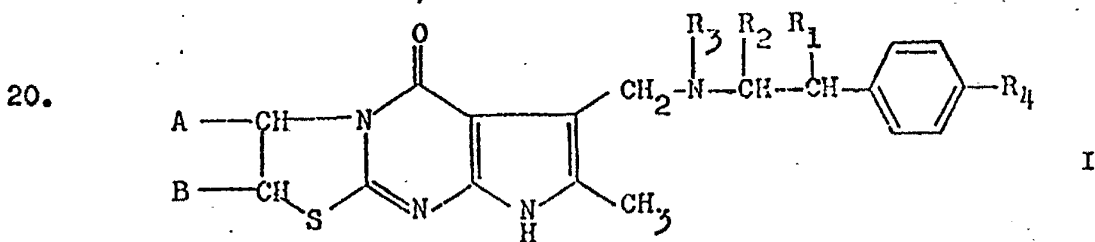
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 29 de agosto de 1969,

10. nº 13143/69, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en

15. España, sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolo [3,2-a] pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-ona; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolo [3,2-a] pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-ona de la fórmula I,

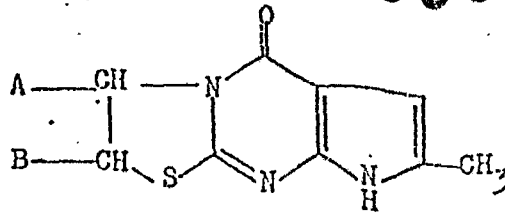


en donde A y B juntas forman un enlace simple, ó A es etoxi o hidroximetilo y B es hidrógeno, R₁ es hidrógeno o hidroxilo, R₂ es hidrógeno o metilo, R₃ es metilo ó R₃ es hidrógeno cuando R₂ es metilo, y R₄ es hidrógeno, metoxi o cloro, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,

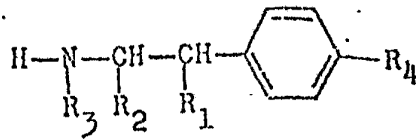
3830842



II



5. en donde A y B tienen los significados arriba indicados, con formaldehído y una amina de fórmula III,



III

10. en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace disponible el formaldehído en la mezcla de la reacción mediante la adición de formaldehído ó un compuesto liberador de formaldehído.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ó reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se emplea en forma de una sal.

20.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolo [3,2-a] pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-ona; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 AGO, 1970

SANDOZ A. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: GARCIA BRAVO