

mg.



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A I
	21	466.981	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		14 febrero 1978	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	768.291		14 Febrero 1977		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C7D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINONAS.

71	SOLICITANTE (S)
	BRISTOL-MYERS COMPANY

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	345 Park Avenue, New York, New York - ESTADOS UNIDOS.

72	INVENTOR (ES)
	David L. Temple, Jr., de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Las imidazopirimidinonas y otras diazaheterociclopiri-
midinonas con un anillo adicional de imidazol o triazol fu-
sionado son útiles como broncodilatadores, inhibidores de
la liberación de mediadores, inhibidores de la fosfodiester-
asa y vasodilatadores periféricos. Son activos por vía oral
y útiles en la profilaxis y tratamiento del asma. Un compues-
to preferido es la 4-((4-clorofenil)metil)-6,7-dihidro-3H-im-
dazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona.

5

10

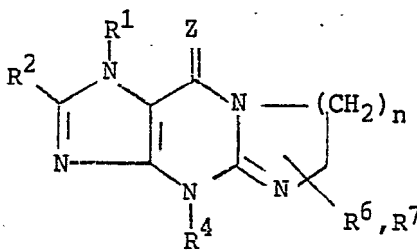
COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de aminopiri-
midina con un anillo heterocíclico fusionado sobre el anillo
de pirimidina. También se refiere a composiciones de drogas,
de efecto biológico y para el tratamiento del organismo, que
contienen estos compuestos heterocíclicos de pirimidina.

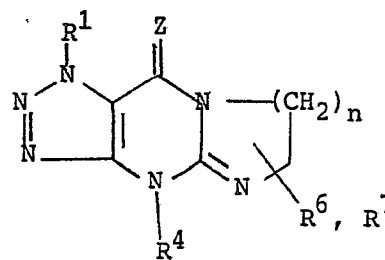
15

Los compuestos de esta invención están representados
por las Fórmulas I y II:

20



(I)



(II)

donde

25

R¹ es hidrógeno o el grupo A, donde A es un grupo
alquilo inferior o alqueno inferior, cada uno de
ellos de hasta 8 átomos de carbono, piridilmetilo,
aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo sus-
tituído de 7 a 12 átomos de carbono, ariloxialquilo
de 8 a 12 átomos de carbono o ariloxialquilo sustituf-
do de 8 a 12 átomos de carbono, donde cada uno de los

30

1 grupos aralquilo sustituido y ariloxialquilo sustituido contiene uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alcoxi y alquilo y cada uno de los grupos alcoxi y alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono;

5 R^2 es hidrógeno, trifluormetilo, halógeno (incluido flúor, cloro, bromo y yodo), azido, ciano, amino, alquilamino inferior, dialquil(inferior)amino o alquilo inferior, donde cada uno de los grupos alquilo inferior contiene hasta 8 átomos de carbono;

10 R^4 es hidrógeno, alquilo inferior de hasta 8 átomos de carbono, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, alcanofilo inferior o alquenoifilo inferior de hasta 8 átomos de carbono cada uno de ellos, aroifilo de 7 a 10 átomos de carbono, aroifilo sustituido de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo sustituido de 7 a 12 átomos de carbono, ariloxialquilo de 8 a 12 átomos de carbono o ariloxialquilo sustituido de 8 a 12 átomos de carbono, donde cada uno de los grupos aroifilo sustituido, aralquilo sustituido y ariloxialquilo sustituido contiene uno o dos sustituyentes en el anillo, seleccionados entre halógeno, alcoxi y alquilo, donde cada uno de los grupos alcoxi y alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono. En los compuestos broncodilatadores R^1 y R^2 son preferiblemente hidrógeno y R^4 es preferiblemente un grupo bencilo sustituido y todavía mejor un grupo halobencilo como 4-clorobencilo;

15

20

25

30 R^6 y R^7 son hidrógeno, metilo o etilo y representan sustituyentes del anillo unidos a los átomos de carbono.

1 Se sobreentiende que es posible la unión a cualquiera de los átomos de carbono en el anillo;

n es el número entero 1, 2 o 3 y

Z es el grupo oxo (=O) o imino (=NH).

5 Los compuestos de Fórmulas I y II son bases y forman sales con los ácidos. La invención incluye no solamente las sustancias de Fórmulas I y II sino también sus sales de adición de ácidos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son aquéllas donde el anión no contribuye significativamente a la toxicidad ni a la actividad farmacológica de la sal y, como tales, son los equivalentes farmacológicos de las bases de Fórmulas I y II. Se prefieren las sales para uso médico. En algunos casos, presentan propiedades físicas que las hacen más interesantes para fines de formulación farmacéutica, como solubilidad, carencia de higroscopicidad, compresibilidad en la formación de tabletas y compatibilidad con otros ingredientes con los que pueden utilizarse las sustancias para fines farmacéuticos. Las sales se preparan por reacción de una base de Fórmula I o Fórmula II con un ácido, preferiblemente por contacto en solución. También pueden prepararse por metátesis o tratamiento con una resina cambiadora de ion en condiciones en las que el anión de una sal de la sustancia de Fórmula I o Fórmula II es sustituido por el anión de otra, en condiciones que permitan la separación de las especies indeseables, por ejemplo por precipitación de la solución o extracción en un disolvente o elución de una resina cambiadora de ion o retención sobre dicha resina. Los ácidos farmacéuticamente aceptables para la formación de sales de las sustancias de Fórmula I y II son los

10

15

20

25

30

ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, cítrico, acéti-

1 co, benzoico, fosfórico, nítrico, mícico, isetiónico, gluco-
sacárico, palmítico, heptanoico y otros.

5 Las sustancias de Fórmula I y Fórmula II donde R^1 es
hidrógeno, son anfóteras y también forman sales con las ba-
ses. Por consiguiente, las sales de metales, amonio y aminas
farmacéuticamente aceptables de las sustancias de Fórmulas
I y II donde R^1 es hidrógeno están incluidas dentro de esta
10 invención. De nuevo aquí, la definición de sal farmacéutica-
mente aceptable está de acuerdo con la descripción anterior
de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
pero, en este caso, es el catión el que no contribuye signi-
ficativamente a la toxicidad ni a la actividad farmacológica.
El catión de estas sales generalmente contribuye a la utili-
15 dad de estos ingredientes activos como resultado de las pro-
piedades físicas de la sal por razones farmacéuticas. Las
sales pueden prepararse como en el caso de las sales de adi-
ción de ácidos, por reacción de la sustancia de Fórmula I o
Fórmula II donde R^1 es H con la base, preferiblemente en so-
lución en un medio líquido inerte a la reacción o pueden pre-
20 pararse por metátesis o tratamiento con una resina cambiadora
de ion en condiciones en las cuales el catión de una sal
de la sustancia de Fórmula I o II se sustituye por otro ca-
tión y las especies indeseables se eliminan, por ejemplo por
precipitación de la solución, extracción en un disolvente,
25 elución de una resina cambiadora de ion o retención en dicha
resina. Las sales metálicas adecuadas son las de sodio, po-
tasio, calcio, bario, magnesio, aluminio y cinc. Análogamen-
te, las sales amónicas y amínicas también se consideran parte
de esta invención, preparándose esencialmente igual que las
30 sales metálicas a partir de los materiales apropiados. Pueden

1 emplearse como reactivos el amoniaco, hidróxido amónico, sales amónicas, diversas aminas, sales amínicas o sales e hidróxidos de amonio cuaternario. Entre los tipos adecuados de aminas citaremos los siguientes:

- 5 (a) alquil- y alquenil-aminas primarias, secundarias o terciarias de 1 a 22 átomos de carbono y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono;
- (b) hidroxialquil-aminas primarias, secundarias y terciarias de 1 a 22 átomos de carbono y hasta tres grupos hidroxilo;
- 10 (c) las alquilendiaminas de 1 a 6 átomos de carbono y
- (d) las aminas heterocíclicas de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos de los cuales por lo menos uno es nitrógeno.

15 Las sales amínicas preferidas son las de las alquilaminas de hasta 6 átomos de carbono o hidroxialquilaminas de hasta 6 átomos de carbono y tres grupos hidroxilo y las de alquilendiaminas de 2 a 4 átomos de carbono. Entre las aminas adecuadas están la etilendiamina, trietilamina, tri(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxietilamina, piperidina, etc.

20 Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II son útiles como broncodilatadores, agentes antialérgicos en la inhibición de la reacción hipersensible inmediata, como vasodilatadores y como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa. La

25 invención incluye los procedimientos para el tratamiento de los mamíferos que requieren broncodilatación, vasodilatación o con alergia, con una dosis eficaz como broncodilatador no tóxica, eficaz como vasodilatador o inhibidora de la reacción hipersensible inmediata de uno de estos compuestos. Los compuestos pueden ser administrados por vía oral, parenteral,

30 tópica, por inhalación o rectal. Las dosis eficaces oscilan

1 aproximadamente entre 0,03 mg/kg de peso corporal y la do-
sis no tóxica máxima que puede administrarse sin efectos se-
cundarios indebidos. Las dosis no tóxicas máximas pueden de-
5 terminarse mediante técnicas farmacológicas normalizadas
utilizando ratones. El valor para la sustancia producida
por los procedimientos 3 o 4 de esta invención, un compuesto
preferido para uso como antiasmático, es alrededor de 250 mg/
kg de peso corporal, por vía oral en ratones.

10 Se cree que los compuestos de Fórmulas I y II y sus
sales inhiben la desgranulación de las células mastoideas
sensibilizadas. Las reacciones de hipersensibilidad inmedia-
ta como asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, urticaria
y alergia alimentaria se cree que son mediadas por la reac-
15 ción de la inmunoglobulina E, algunas veces denominada anti-
cuerpo reagínico, con un antígeno sobre la membrana celular
de una célula mastoidea para iniciar reacciones dentro de la
célula mastoidea que finalmente liberan mediadores como
brádiquinina, histamina, serotonina y sustancia de reacción
20 lenta A (SRS-A). Los mediadores producen modificaciones en
los órganos finales como conductos de aire, vasos sanguíneos,
piel y membranas mucosas dando lugar a los síntomas de un
ataque alérgico. Se cree que las sustancias de esta inven-
ción evitan la liberación de mediadores, impidiendo con ello
25 el ataque alérgico. Por lo tanto, son útiles en el tratamien-
to profiláctico de sujetos hipersensibles de los tipos ante-
riores e inhiben los ataques alérgicos agudos como asma, fie-
bre del heno, rinitis alérgica, urticaria y alergia alimenta-
ria. Los compuestos preferidos se distinguen especialmente
por el hecho de que son activos por vía oral, son muy poco
30 tóxicos y ejercen una acción broncodilatadora. Por lo tanto,

1 son útiles en el tratamiento de los ataques de asma así como
profilácticamente en el caso de sujetos hipersensibles inclu-
dos aquéllos cuya hipersensibilidad se manifiesta como asma.
5 Los compuestos inhiben la fosfodiesterasa del pulmón de la
rata y son vasodilatadores periféricos. Los compuestos pre-
feridos tienen una capacidad vasodilatadora comparable a la
de la papaverina en el preparado de pata trasera perfundida
de perro.

10 Los compuestos preferidos para el tratamiento anti-
alérgico y antiasmático son las sustancias de Fórmula I donde
 R^4 es un grupo aralquilo sustituido, preferiblemente un gru-
po halobencilo y todavía mejor aquéllos donde R^4 es un gru-
po halobencilo y R^1 y R^2 son hidrógeno. Estas sustancias son
15 inhibidores de la reacción de hipersensibilidad y broncodila-
tadores por vía oral, con una acción de larga duración. Una
especie preferida es la 4-((4-clorofenil)metil)-6,7-dihidro-
3H-imidazo [1,2-a]purin-9(4H)-ona (Procedimiento 3 en esta
invención) que es más potente que la aminofilina en su acción
20 anti-hipersensible y broncodilatadora, presenta una acción
de mayor duración y menores efectos secundarios tales como
estimulación del sistema nervioso central. Esta sustancia pue-
de utilizarse como broncodilatador de la misma forma que la
aminofilina, teniendo en cuenta la mayor potencia y la ma-
25 yor duración de su acción. Pueden emplearse dosis orales o
parenterales comprendidas entre 0,03 y 250 mg/kg de esta sus-
tancia. En el hombre, la dosis individual eficaz estimada
es de 10 a 500 mg por vía oral y puede administrarse de dos a
seis veces al día. La sustancia también puede administrarse
30 por vía tópica a los conductos del aire con un dispositivo
adecuado, a una dosis unitaria en el hombre de 20 a 200 mg,

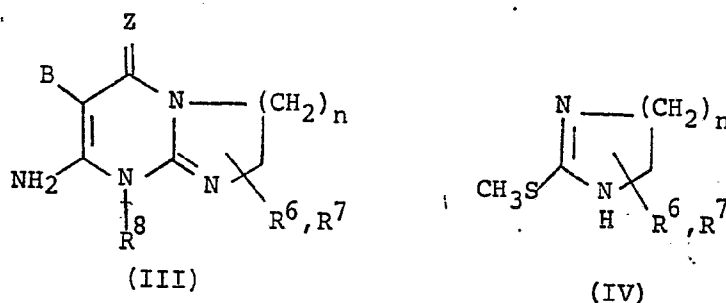
1 dos a seis veces al día. También son aplicables unos regímenes de posología similares como agente antihipersensible en el asma y la rinitis alérgica.

5 En el ensayo de actividad utilizando ratones a los que se administra la droga por vía oral, la sustancia del Procedimiento 3 no ejerce acción estimulante ni depresora a unas dosis de 10, 20, 40, 80 o 160 mg/kg de peso corporal mientras que la aminofilina en el mismo ensayo presenta un efecto estimulante a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg de peso corporal. La dosis eficaz contra la hipersensibilidad (DE₅₀) en la rata tratada por vía oral en el ensayo de anafilaxis cutánea pasiva de la sustancia del Procedimiento 3 es de 34 mg/kg de peso corporal y para la aminofilina es alrededor de 60 mg/kg de peso corporal. El efecto inhibidor de la hipersensibilidad de la sustancia del Procedimiento 3 se mantiene durante un periodo superior a 6 horas mientras que el de la aminofilina disminuye hasta un nivel no significativo dentro de 6 horas. La acción broncodilatadora que se mide in vitro mediante la espiral de tráquea de cobaya (CI₅₀, concentración que produce el 50 % de relajación del tono espontáneo) para el compuesto del Procedimiento 3 es de 14 mcg/ml y para la aminofilina es de 19 mcg/ml.

15 Las intermediarios clave en la preparación de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II son las sustancias descritas en la Fórmula III donde B es hidrógeno o el grupo ON-,

25
$$\text{H}_2\text{N}- \text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$$
 Los compuestos de Fórmula III y sus sales de adición de ácidos se consideran parte de esta invención. Algunos compuestos de Fórmula III ejercen una acción bloqueante o
30 estimulante sobre los músculos lisos, v.g. la 7-amino-8-((4-

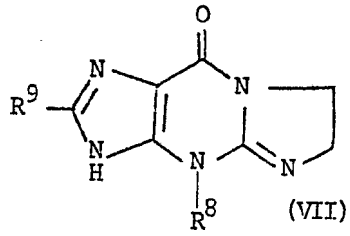
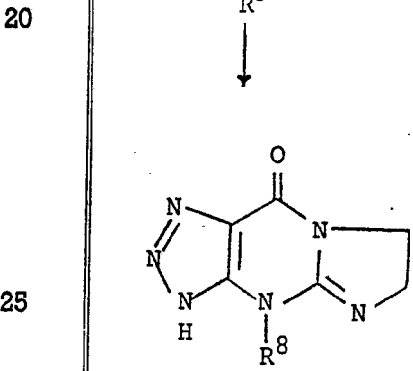
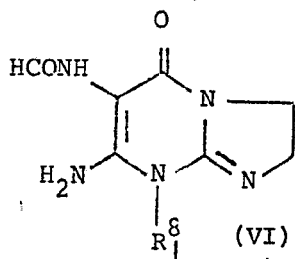
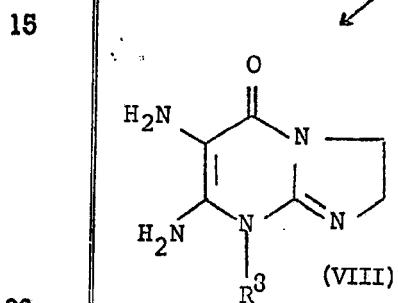
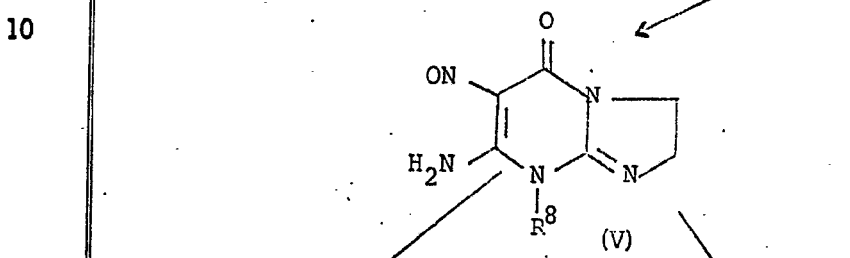
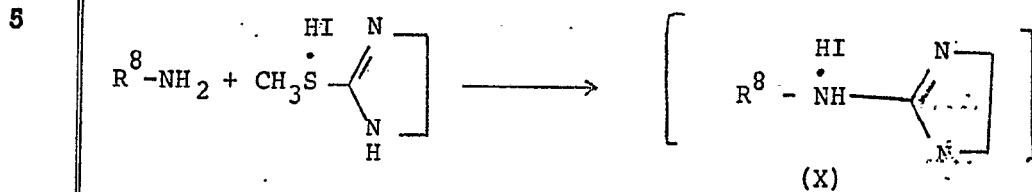
1 clorofenil)metil}-6-formilamino-2,3-dihidroimidazo [1,2-a] pi-
rimidin-5(8H)-ona y la 7-amino-2,3-dihidro-6-nitroso-8-(2-
5 fenoxietil)imidazo [1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona. Los compuestos
donde B es hidrógeno o el grupo ON-, se preparan a partir de
las 2-metilmercaptoimidazolinas, 2-metilmercapto-3,4,5,6-te-
trahidropirimidinas o 2-metilmercapto-3,4,5,6-tetrahidro-1,3-
diazepinas, sustituidas con R⁶ y R⁷ y representadas por la
Fórmula IV, por reacción de las mismas con cianoacetato de
10 etilo, oximinocianoacetato de etilo, malonitrilo u oximinoma-
lonitrilo, en presencia de una base. Estos dos últimos reac-
tivos forman las sustancias intermedias donde Z es imino. En
las Fórmulas III y IV, n, Z, R⁶ y R⁷ tienen los significados
dados anteriormente. R⁸ en la Fórmula III tiene el mismo sig-
nificado que R¹ en la Fórmula I.



20 Los compuestos intermedios de Fórmula IV se preparan
por procedimientos conocidos mediante reacción de disulfuro
de carbono con la etilendiamina, trimetilendiamina o tetrame-
tilendiamina apropiadamente sustituida, seguida de eterifica-
25 ción de la 2-mercaptoimidazolina, 2-mercapto-3,4,5,6-tetrahi-
dropirimidina o 2-mercapto-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepe-
na resultante.

30 La siguiente discusión del procedimiento para la sínte-
sis de las sustancias de Fórmula I y Fórmula II se dirige prin-
cipalmente a las sustancias donde n es 1 y R⁶ y R⁷ son hidró-
geno. No obstante, el método es igualmente aplicable a todos

1 los miembros de la serie. El procedimiento está indicado es-
quemáticamente a continuación. R^1 y R^8 tienen los significa-
dos antes descritos al tratar de las Fórmulas I y III.



25

30 Se hace reaccionar amoniaco o una amina primaria con
2-metilmercaptoimidazolina para dar una 2-aminoimidazolina
donde el sustituyente amino es de fórmula R^8NH- . Este último,
preferiblemente sin aislarlo, se hace reaccionar después en

1 una reacción de condensación con oximinocianoacetato de etilo para dar una 7-amino-2,3-dihidro-8-R⁸-6-nitrosoimidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona, mostrada en la Fórmula V en el esquema de reacción, que es el producto intermedio de Fórmula III

5 donde B es ON-, Z es oxo, n es 1 y R⁶ y R⁷ son hidrógeno. La reacción de condensación se lleva a cabo en condiciones anhidras en un medio de reacción líquido anhidro, inerte a la reacción, en presencia de una base fuerte capaz de formar el anión del intermediario aminoimidazolínico. Cuando se utiliza un alcohol inferior como etanol, isopropanol o butanol como disolvente, una base satisfactoria es el etóxido sódico o el t-butóxido potásico. Pueden emplearse otros alcóxidos, amidas o hidruros de metales alcalinos como sodamida con amoníaco líquido o un medio líquido aprótico e hidruro sódico

10 en un medio líquido aprótico. La reacción produce los intermediarios de Fórmula V con elevados rendimientos, del orden del 75 al 100 %, cuando R⁸ es aralquilo o aralquilo sustituido. Otro procedimiento posible, que es el preferido cuando R⁸ es un grupo alquilo o alquenoilo, consiste en emplear como reactivo cianoacetato de etilo en lugar de oximinocianoacetato de etilo. La 7-amino-2,3-dihidro-8-R⁸-imidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona resultante (Fórmula III, B, R⁶ y R⁷ = H, n = 1, Z = oxo) es después nitrosada con nitrito sódico en ácido acético acuoso para formar los intermediarios de Fórmula V.

25 Para la preparación de las sustancias de Fórmula I, la segunda etapa del procedimiento implica la formilación reductiva del grupo nitroso de la sustancia de Fórmula V para dar la sustancia diamínica monoformilada de Fórmula VI, que es el intermediario de Fórmula III donde B es HCONH-, Z es oxo, n es

30 1 y R⁶ y R⁷ son hidrógeno. La formilación reductiva se lleva

1 a cabo en ácido acético como medio de reacción, empleando
reducción catalítica con un catalizador de paladio en soporte
de carbón o ditionito sódico como agente reductor. Esta
operación consiste en disolver el compuesto nitroso de Fórmula
5 V, preferiblemente en ácido fórmico al 97 %, lo que puede
requerir de 10 a 30 ml de ácido fórmico al 97 % por gramo
de sustancia de Fórmula V. Pueden emplearse otros medios
de la reacción de formilación equivalentes. Cuando se emplea
hidrogenación catalítica, son satisfactorias unas presiones
10 de hidrógeno comprendidas entre la atmosférica y hasta 100
psi (7 kg/cm²), utilizando catalizador de paladio en carbón
en cantidad suficiente para que la hidrogenación sea completa.
Es conveniente emplear un aparato previamente calibrado
de manera que pueda medirse el grado de absorción de hidrógeno
15 sobre una base molecular. Si la cantidad calculada de hidrógeno
no ha sido consumida antes de que cese la absorción de hidrógeno,
se agrega una nueva cantidad de catalizador y se prosigue la
hidrogenación. La hidrogenación se realiza a la temperatura
ambiente aunque el proceso es exotérmico y produce una elevación
20 entre ligera y moderada de la temperatura, que depende del tamaño
del lote, durante las etapas iniciales de hidrogenación. Son
satisfactorias unas temperaturas de 20 a 40°C. Habitualmente la
hidrogenación requiere un corto periodo de tiempo, del orden de
15 minutos a 1 hora, de acuerdo con el tamaño del lote y el
25 aparato particular empleado.

30 Cuando se utiliza ditionito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) como agente reductor
en la formilación reductiva, se agrega simplemente a una solución
del compuesto intermedio de Fórmula V en ácido fórmico acuoso
concentrado (87-97 % en peso). Se emplea

1 una cantidad algo superior a la estequiométrica pero no es
necesario un gran exceso ya que la reducción tiene lugar más
rápidamente que la descomposición del ditionito sódico. Para
la reducción de un compuesto nitroso aromático al correspon-
5 diente compuesto amino aromático, la cantidad estequiométrica
es 2 moles de ditionito sódico por mol de compuesto. El
procedimiento de esta invención es nuevo y sorprendente de-
bido al hecho de que en la técnica anterior se ha empleado
este agente reductor solamente en solución básica. Se sabe
10 que el ditionito sódico se descompone en los medios ácidos.
Se produce algo de azufre como subproducto durante la reac-
ción. El procedimiento es generalmente aplicable a la reduc-
ción de los compuestos nitrosoaromáticos de Fórmula $ArNO$ pa-
ra formar aminas aromáticas de Fórmula $ArNH_2$, donde Ar es
15 un grupo carbocíclico aromático o heterocíclico aromático.

La ciclación de la formil-diaminoimidazopirimidinona
de Fórmula VI a 4- R^8 -6,7-dihidro-2- R^9 -3H-imidazo[1,2-a]purin-
9(4H)-ona de Fórmula VII se consiguen mediante la acción del
calor solamente o mediante un agente deshidratante como áci-
do polifosfórico o un anhídrido. Este último también puede
20 servir como reactivo para la introducción del sustituyente
2- R^9 en las sustancias de Fórmula VII mediante un intercambio
de acilo con el grupo formilo durante el proceso de ciclación.
Cuando se emplea un anhídrido de Fórmula $(R^9CO)_2O$ donde R^9
25 es alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono o trifluorme-
tilo, como agente de ciclación o deshidratación, en presencia
de piridina como medio de reacción, se introduce el sustituyen-
te R^9 correspondiente al anhídrido. Por ejemplo, el anhídrido
isobutírico forma el producto 2-isopropílico y el anhídrido
30 trifluoracético forma el producto 2-trifluormetílico. Preferi

1 blemente la reacción se lleva a cabo a la temperatura de re-
flujo de la mezcla o entre 130 y 170°C aproximadamente, em-
pleando cantidades disolventes convenientes de anhídrido y
5 piridina con respecto a la cantidad de intermediario de Fórm-
mula VI convertido, pero por lo menos una proporción equimo-
lecular de anhídrido.

10 Para la ciclación pirolítica del compuesto formilami-
no de Fórmula VI al producto de Fórmula VII donde R⁹ es hi-
drógeno, se emplea una temperatura de unos 260°C después de
diluir el producto intermedio de Fórmula VI con dimetilfor-
mamida suficiente para formar un líquido fluido no viscoso
al calentar. El diluyente se separa por evaporación durante
el proceso y da lugar a la formación del producto deseado
15 como torta residual que habitualmente es de color pardo.
Alternativamente, para la ciclación para formar sustancias
de Fórmula VII donde R⁹ es H, puede utilizarse ortoformiato
de trietilo en combinación con un anhídrido de alcanoflo co-
mo agente deshidratante. El ortoformiato de etilo suprime
20 la reacción de intercambio de acilo que se produce cuando se
emplea el anhídrido con piridina. No obstante, el producto
está algunas veces contaminado con pequeños porcentajes del
producto 2-R⁹-sustituído procedente del anhídrido (R⁹CO)₂O.
Se emplea una cantidad disolvente conveniente de un anhídrido
25 líquido en combinación con aproximadamente 2 a 5 moles de orto-
formiato de etilo por mol de derivado formilamino. De nuevo
aquí el proceso se lleva a cabo a la temperatura de reflujo
o alrededor de 130 a 170°C.

30 Para la preparación de las sustancias de Fórmula I don-
de R⁴ es alcanoflo, aroflo o aroflo sustituido, un método
conveniente consiste en emplear el intermediario de Fórmula

1 VI donde R^8 es un átomo de hidrógeno y el anhídrido de alcanoflo, aroflo o aroflo sustituido deseado como agente deshidratante o ciclante, en la transformación del intermediario de Fórmula VI en el producto de Fórmula VII como se ha descrito antes. Cuando se emplea piridina como vehículo, también se introduce un sustituyente R^9 correspondiente al anhídrido empleado. Se utilizan condiciones similares a las descritas anteriormente. Por ejemplo, cuando se calienta a reflujo la 7-amino-6-formilamino-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona con volúmenes iguales de piridina y anhídrido isobutírico, se obtiene 6,7-dihidro-2-(1-metiletil)-4-(2-metilpropionil)-3H-imidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona.

5
10
15
20 Una sustancia de Fórmula I o II donde R^4 es H puede ser acilada de forma convencional para la preparación de alcanamidas, arilcarboxamidas o arilcarboxamidas sustituidas en el anillo, empleando el correspondiente haluro, anhídrido o anhídrido mixto de un ácido carboxílico. Las condiciones preferidas son comparables a las conocidas por su eficacia en la acilación de un derivado de anilina débilmente básico. En cualquier ejemplo dado, debe determinarse si se obtiene un producto N^4 -acílico (Fórmula I o II donde R^4 es alcanoflo, aroflo o aroflo sustituido) o N^5 -acílico.

25
30 Los productos de Fórmula I y de Fórmula II donde R^1 es distinto de hidrógeno se preparan fácilmente por reacción de una sal metálica alcalina de una sustancia de Fórmula I o de Fórmula II donde R^1 es un átomo de hidrógeno con un reactivo de Fórmula AX, donde A tiene el significado dado anteriormente y X es un grupo éster reactivo como cloruro, bromuro, yoduro, fosfato o sulfato. Se obtiene la sal metálica alcalina requerida por reacción de la sustancia de Fórmula I, donde R^1

1 es H, con una base metálica alcalina fuerte en un disolvente
orgánico inerte a la reacción, tal como un hidrocarburo aro-
mático o alifático, éter, alcohol o amida como la dimetilfor-
5 mamida. Entre las bases adecuadas se encuentran el hidru-
ro sódico, metóxido sódico, t-butóxido potásico, sodamida o hi-
druro de litio. Son ésteres reactivos adecuados el bromuro
de butilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, fosfato de
10 trietilo, bromuro de hexilo, cloruro de t-butilo, bromuro de
bencilo, cloruro de 2-fenoxietilo, bromuro de 4-fluorobencilo,
bromuro de 3-clorobencilo y cloruro de 2-metoxibencilo. Es
conveniente utilizar una temperatura elevada, del orden de
80 a 150°C.

15 Los compuestos de Fórmula I donde R^2 es hidrógeno se
someten a halogenación en condiciones convencionales para la
introducción de un átomo de cloro, bromo o yodo para formar
la sustancias de Fórmula I donde R^2 es cloro, bromo o yodo.
Por ejemplo, por tratamiento de una solución en ácido acéti-
co de un producto de Fórmula I donde R^2 es hidrógeno con bro-
mo elemental se introduce un átomo de bromo en la posición 2.
20 Pueden emplearse también para la halogenación la N-bromosuc-
cinimida, N-clorosuccinimida o N-cloroacetamida. Otros agen-
tes halogenantes adecuados y condiciones apropiadas son oxi-
cloruro de fósforo o tribromuro de fósforo para la conversión
del grupo 2-hidroxi en el correspondiente grupo 2-cloro o 2-
25 bromo. Los compuestos 2-clorados pueden convertirse en compues-
tos 2-yodados o 2-fluorados por reacción con una solución
acuosa concentrada (47 %) de HI a 0°C o conversión en la sal
de trimetilamonio seguida de reacción de este producto con
30 KHF_2 a 50°C, en ausencia de cualquier diluyente.

Las 6,7-dihidro-3H-imidazo{2',1':5,6}-v-triazolo{4,5-

1 d)pirimidin-9(4H)-onas 4-sustituídas de Fórmula II se obtie-
nen a partir de los intermediarios de Fórmula V por reducción
del grupo nitroso a un grupo amino, como se indica en el com-
puesto de Fórmula VIII en el esquema de reacción anterior,
5 que es el intermediario de Fórmula III donde B es H₂N-, Z es
oxo, n es 1 y R⁶ y R⁷ son hidrógeno. La reducción puede efec-
tuarse de forma similar a la formilación reductiva en la pro-
ducción de los intermediarios de Fórmula VI, a excepción de
que el ácido fórmico se sustituye por algún otro medio de
10 reacción que sea inerte en las condiciones de reacción. Para
la reducción catalítica se prefiere un medio ácido y resulta
bastante satisfactoria como medio de reacción una solución
acuosa de un ácido mineral. Se prefiere una solución acuosa
diluída de ácido clorhídrico. También son aplicables otros
15 métodos conocidos por los expertos en este campo para la re-
ducción de un grupo nitroso a un grupo amino. El intermedia-
rio diamínico resultante de Fórmula VIII se convierte después
en el producto de Fórmula IX por tratamiento en las condicio-
nes habitualmente empleadas para la diazotación de aminas aro-
20 máticas, por ejemplo nitrito sódico y solución acuosa de áci-
do clorhídrico. No es necesario aislar y purificar los inter-
mediarios de Fórmula VIII. La solución resultante de la reduc-
ción, después de separar el catalizador, puede tratarse con
una solución acuosa de nitrito sódico y después simplemente
25 evaporarse para dar el producto deseado que a continuación
se purifica por recristalización.

Para resumir, de acuerdo con esta invención se propor-
cionan intermediarios de Fórmula III y un procedimiento para
la conversión de éstos en compuestos de Fórmula I y Fórmula II,
30 cuyo procedimiento consiste en formar primero el compuesto de

1 aminopirimidina de Fórmula III, donde B es hidrógeno o el grupo
2 ON-, por condensación de malononitrilo, oximinomalonitrilo
3 o un éster alquílico inferior del ácido cianoacético o del
4 ácido oximinocianoacético, respectivamente, con un 2-R⁸NH-1,3-
5 diazacicloalqu-2-eno y después introducir el grupo nitroso
6 por reacción del producto con ácido nitroso cuando se utiliza
7 como reactivo un éster cianoacético o malononitrilo y después
8 reducir el compuesto nitroso de Fórmula III (B es ON-) en
9 condiciones de formilación cuando se desea un compuesto
10 de Fórmula I y en condiciones no formilantes cuando se desea
11 un compuesto de Fórmula II, dando respectivamente la monoformil-
12 mildiaminopiridina de Fórmula III donde B es el grupo HCONH-
13 o la diaminopirimidina de Fórmula III donde B es el grupo
14 H₂N- y después ciclar dicho compuesto de Fórmula III (B es
15 H₂N- o HCONH-) para formar un compuesto de Fórmula I o un com-
16 puesto de Fórmula II, donde la ciclación en la preparación
17 de los compuestos de Fórmula I se realiza calentando la sus-
18 tancia de Fórmula III (B = HCONH-) a una temperatura de unos
19 260°C, en presencia de un diluyente inerte a la reacción en
20 cantidad suficiente para formar una mezcla de reacción líquida
21 o alternativamente calentando dicha sustancia en presencia
22 de un agente ciclodeshidratante, como ácido polifosfórico o
23 un anhídrido de un ácido carboxílico, a una temperatura com-
24 prendida aproximadamente entre 130 y 170°C y donde la cicla-
25 ción en la preparación de los compuestos de Fórmula II se
26 realiza diazotando la sustancia de Fórmula III (B es NH₂) por
27 tratamiento con un reactivo diazotante en las condiciones co-
28 nocidas de diazotación de aminas aromáticas y después, cuando
29 se desea un compuesto de Fórmula I o Fórmula II donde R⁴ es
30 alcanoflo, aroflo o aroflo sustituido, haciendo reaccionar

1 una sustancia de Fórmula I o II donde R^4 es hidrógeno con un
agente acilante capaz de introducir el grupo alcanoflo, aroflo
5 lo o aroflo sustituido, en condiciones conocidas para la pro-
ducción de amidas a partir de aminas aromáticas. Los compues-
tos de Fórmula I donde R^2 es un átomo de hidrógeno pueden
tratarse con un agente halogenante que se sabe que es adecua-
do para la introducción de un átomo de cloro o bromo en un
compuesto aromático para producir una sustancia de Fórmula I
10 donde R^2 es cloro o bromo y convertir dicho compuesto clora-
do o bromado en el correspondiente compuesto fluorado o yo-
dado. Además, las sustancias de Fórmulas I o II donde R^1 es
hidrógeno pueden convertirse en una sal metálica alcalina
por tratamiento con una base metálica alcalina fuerte, en
15 un medio de reacción líquido inerte y la sal metálica alca-
lina resultante puede hacerse reaccionar con un éster reacti-
vo de Fórmula AX, tal como un haluro, fosfato o sulfato, pa-
ra formar una sustancia de Fórmulas I o II donde R^1 es el gru-
po A definido anteriormente.

20 En los siguientes procedimientos, las temperaturas es-
tán expresadas en grados centígrados. Los puntos de fusión
son valores conocidos de acuerdo con el método de la Farmaco-
pea de Estados Unidos cuando se hace la indicación "(corr.)".
El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se refiere a
25 los desplazamientos químicos (δ) expresados como partes por
millón (ppm) frente al tetrametilsilano como patrón de refe-
rencia. El área relativa registrada para los diversos despla-
zamientos corresponde al número de átomos de hidrógeno en el
sustituyente individual y la naturaleza del desplazamiento en
30 cuanto a la multiplicidad viene indicada como singlete ancho
(s ancho), singlete (s), multiplete (m), doblete (d), triple-

1 te (t) o cuadruplete (q), con la constante de acoplamiento
registrada cuando sea necesario. El formato es RMN (disolven
te): δ (área relativa, multiplicidad, valor de J y, en algu
5 abreviaturas empleadas son: EtOH (etanol), HOAc (ácido acé
tico), Ar (grupo aromático), Et₂O (éter etílico), DMF (dime
tilformamida), MeOH (metanol), i-PrOH (isopropanol), (OEt)₃CH
(ortoformiato de etilo), nujol (aceite mineral), DMSO-d₆
(deuterodimetilsulfóxido), IR (infrarrojo), KBr (bromuro pot
10 tástico), EtOAc (acetato de etilo), d (descomposición). Otras
abreviaturas son corrientes y tienen significados bien esta
blecidos. Los espectros infrarrojos descritos incluyen sola
mente las longitudes de onda de absorción (cm⁻¹) con un valor
de identificación de un grupo funcional. Las características
15 estructurales están indicadas en algunos casos. Salvo indica
ción en contrario, se emplea KBr como diluyente para las de
terminaciones de los espectros IR.

PROCEDIMIENTO 1

20 7-Amino-2,3-dihidro-8-((4-clorofenil)metil)-6-nitrosoimidazo-
{1,2-a}pirimidin-5(8H)-ona

A una solución de 62,30 g (0,44 moles) de 4-cloroben
cilamina en 500 ml de EtOH absoluto (secado sobre tamiz mole
cular 4A de aluminosilicato) se agregan 107,40 g (0,44 moles)
de hidroyoduro de 2-(metiltio)-2-imidazolina. La mezcla se
25 calienta a ebullición en un baño de vapor en un matraz abier
to y se deja que se separen lentamente por ebullición alrede
dor de 150 ml del etanol, a lo largo de 2 horas. Esta solución
se agrega todavía caliente a 1,76 moles de etóxido sódico en
1650 ml de etanol absoluto. A la solución básica agitada resul
30 tante de 2-((4-clorofenil)metil)amino-2-imidazolina se añaden

1 después poco a poco 61,85 g (0,44 moles) de oximinocianoacetato de etilo cristalino (p.f. 129-131°). La solución de color amarillo brillante se calienta a reflujo durante 3 horas y después se enfría a la temperatura ambiente. Se recoge el precipitado amarillo, se lava con isopropanol y se seca parcialmente al aire. La sal sódica húmeda se disuelve en 200 ml de agua y se acidula con HOAc glacial. El precipitado rosa brillante se filtra y se seca al aire durante la noche y después se seca en estufa a vacío a 100° para dar 103,05 g (77 %) de un polvo rosa, p.f. 238-241° d. Por recristalización de este material en dimetilformamida-etanol se obtienen cristales rojos, p.f. 241° d.

Análisis:

Encontrado: C, 50,68; H, 3,93; N, 22,59

IR (Nujol): 1600-1700 cm^{-1} (C=O, C=N), 3,550 cm^{-1} (NH)

RMN (DMSO- d_6): 3,90 {4, m, (CH_2) $_2$ }, 5,15 (2, s, CH_2Ar), 7,32 (4, s, Ar).

PROCEDIMIENTO 2

7-Amino-8-((4-clorofenil)metil)-6-(formilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona

Se disuelven 40,50 g (0,133 moles) del compuesto nitroso sin recristalizar del Procedimiento 1 en 950 ml de ácido fórmico al 97 % y se añaden en atmósfera de CO_2 25,0 g de paladio al 5 % en carbón al 50 % en agua. La mezcla se reduce en un aparato de hidrogenación Parr con una presión inicial de 50 psig (3,5 kg/cm^2 manométricos). Se consume alrededor del 90 % del H_2 calculado en menos de 15 minutos, con un aumento de la temperatura de 12°. El resto es absorbido a lo largo de 3 horas, retornando la temperatura a la ambiente. Se filtra el catalizador y la solución incolora resultante se concentra

1 a vacío hasta formar un jarabe espeso. El jarabe se disuelve en 500 ml de agua y se neutraliza con NH_4OH concentrado con refrigeración. El sólido blanquecino se filtra y se seca al

5 Por recristalización en metanol-isopropanol se obtienen cristales blancos, p.f. $275,0^\circ \text{ d}$ (corr.).

Análisis:

Encontrado: C, 52,74; H, 4,46; N, 22,01.

10 IR (Nujol): 3420 cm^{-1} (NH), $3340, 3200 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), $1680, 1620, 1580 \text{ cm}^{-1}$ (formamida, lactama, C=N).

RMN (DMSO-d_6): 8,38-7,72; (2, señales múltiples para conformadores de NHCHO), 4,00 {4, m, $(\text{CH}_2)_2$ }, 5,90 (2, s, CH_2Ar), 7,25 (4, s, Ar).

PROCEDIMIENTO 3

15 4-[(4-Clorofenil)metil]-6,7-dihidro-3H-imidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

Se calienta a reflujo durante 5 horas una suspensión de 45,88 g (0,14 moles) del derivado formilamino del Procedimiento 2 en una mezcla de 130 ml (1,4 moles) de anhídrido acético y 65 ml de $(\text{OEt})_3\text{CH}$ (0,39 moles) (se forma una solución al cabo de 30 minutos). Por concentración a vacío hasta un cuarto aproximadamente del volumen original se obtiene un aceite que se disuelve en 300 ml de agua. La mezcla se trata con carbón activo y se filtra y el filtrado transparente se
20 neutraliza con NH_4OH concentrado. El precipitado blanco se filtra y se seca en estufa a vacío para dar 28,06 g (66 %) de un sólido blanquecino, p.f. $285-290^\circ$. Por recristalización en dimetilformamida-isopropanol se obtienen cristales blanquecinos, p.f. $289-293^\circ$ (corr. p.f. $284,0-285,0^\circ$). Si se
25 demuestra por RMN que este material contiene dimetilformamida
30

1 solvatada, puede ser eliminada agitando el sólido suspendido
en Et₂O y después secando de nuevo.

Análisis:

Encontrado: C, 55,96; H, 4,40; N, 23,16.

5 IR (Nujol): 1620 cm⁻¹ (C=N), 1680 cm⁻¹ (C=O).

RMN (DMSO-d₆, ppm): 3,84 { 4, m, (CH₂)₂ }, 5,10 (2, s, CH₂Ar), 7,50 (4, s, Ar), 7,91 (1, s, CH).

10 El hidrocioruro del producto del Procedimiento 3 se
prepara disolviendo 21,7 g de este material en 75 ml de HCl
3N. La disolución no es completa cuando comienza a precipitar
un sólido blanco. Se añaden 100 ml de agua y la mezcla se ca-
lienta para disolver el precipitado. La solución se trata con
15 carbón activo y se filtra. Se añaden 150 ml de isopropanol al
filtrado caliente y el producto precipita al enfriar. Se re-
coge y se seca en una estufa de vacío a 80° durante la noche;
rendimiento: 17,05 g, p.f. 249,0-250,0° d (corr.).

Análisis:

Encontrado: C, 49,75; H, 3,83; N, 20,92

20 PROCEDIMIENTO 4

Método pirolítico para el producto del Procedimiento 3

25 Una suspensión de 7,20 g (0,022 moles) del producto del
Procedimiento 2 en un pequeño volumen de dimetilformamida se
introduce en un baño de aceite a 260°. La dimetilformamida se
evapora rápidamente y la torta residual se calienta durante
12 minutos con agitación constante. El sólido pardo pálido
residual, p.f. 280-285°, pesa 6,36 g (93 %). Por recristaliza-
ción en dimetilformamida se obtiene un material idéntico al
obtenido en el Procedimiento 3.

30 En lugar de la 4-clorobencilamina se utilizan en el
método del Procedimiento 1 otras diversas aminas y las nitro-

1 soimidazopirimidinonas resultantes se convierten de acuerdo
con el Porcedimiento 2 en las formilaminoimidazopirimidino-
nas correspondientes que después se convierten por el Proce-
5 dimiento 3 o por el Procedimiento 4 en uno de los productos
de esta invención. Los datos característicos y la información
relativa a la preparación de estos productos se encuentran
en la siguiente tabla.

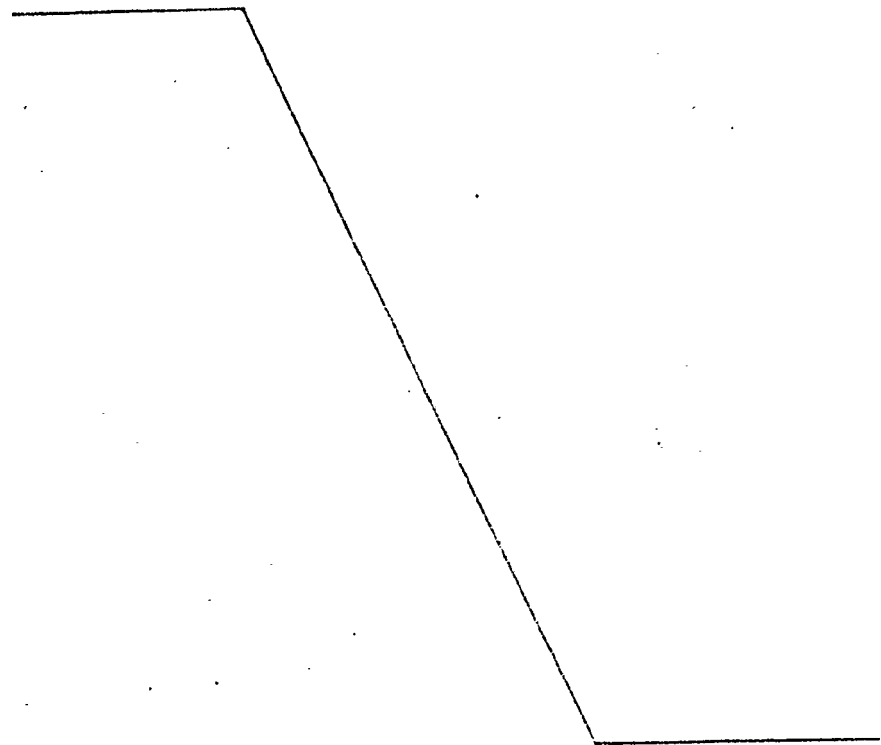
10

15

20

25

30



PROCEDIMIENTOS 5-13

5,7-Dihidroimidazof(1,2-a)purin-9-(4H)-onas de Fórmula I, n = 1, R¹, R², R⁶, R⁷ = H

N°	R ⁴	P.f. °C (corr.)	Método	Rendimiento	Disolvente de re cristalización	Análisis elemental	RMN	IR
5	3-clorobencilo	262,0-267,0	Proc. 3	27 %	DMF	C 55,05 H 4,14 N 23,20	(DMSO-d ₆): 3,89 (4, m), 5,15 (2, s), 7,48 (4, m), 7,98 (1, s), 13,5 (1, s ancho)	760, 800, 1400, 1550, 1625, 1700, 2600, 2880, 2975, 3110
6	2-clorobencilo	292,0-293,0	Proc. 3	54 %	DMF	C 55,60 H 4,01 N 23,21	(DMSO-d ₆): 3,84 (4, m), 5,20 (2, s), 7,42 (4, m), 8,01 (1, s), 13,4 (1, s ancho)	756, 1295, 1360, 1550, 1620, 1700, 2880, 2960, 3100
7	3,4-diclorobencilo	279,0-280,0	Proc. 3	96 %	MeOH	C 50,09 H 3,29 N 20,53	(DMSO-d ₆): 3,86 (4, m), 5,10 (2, s), 7,54 (3, m), 7,89 (1, s), 13,4 (s, s ancho)	770, 1140, 1305, 1440, 1480, 1560, 1635, 1700, 2900, 3140
8	4-fluorobencilo sal HCl	296,0-298,0 251,0-252,0	Proc. 4	71 %	DMF MeOH-i-PROH	C 58,99 H 4,30 N 24,41	(DMSO-d ₆): 3,85 (4, m), 5,14 (2, s), 7,49 (4, m), 8,01 (1, s), 13,5 (1, s ancho)	835, 1220, 1450, 1550, 1625, 1690, 3130
9	2-metoxibencilo	228,5-233,5 d*	Proc. 4	34 %	HCLIN-NH ₄ OH	C 58,62 H 5,18 N 23,23	(DMSO-d ₆): 3,79 (3, s), 4,15 (4, m), 5,39 (2, s), 7,20 (4, m), 8,22 (1, s)	755, 1240, 1292, 1490, 1550, 1610, 1700, 2600, 3130
10	2-piridilmetilo	258,0-260,0*	Proc. 4	50 %	DMF	C 56,28 H 4,38 N 29,95	(DMSO-d ₆): 3,80 (4, m), 5,18 (2, s), 7,24 (2, m), 7,76 (1, m), 7,85 (1, s), 8,70 (1, m)	796, 1360, 1472, 1560, 1610, 1705, 2980, 3130, 3520
11	2-(3,4-dimetoxifenil)etilo	218,0-224,0*	Proc. 4	52 %	HCLIN-NH ₄ OH	C 54,80 H 5,68 N 18,55	(DMSO-d ₆): 2,90 (2, 760), 3,78 (6, s), 3,90 (9, m), 4,70 (2, m), 6,90 (3, m), 7,98 (1, s)	760, 1265, 1520, 1630, 1690, 2970
12	2-(fenoxi)etilo	223,5-224,5	Proc. 3	58 %	MeOH	C 60,56 H 5,09 N 23,48	(DMSO-d ₆): 3,90 (4, 690), 4,37 (4, m), 7,26 (500), 8,04 (1, s), 2960, 3060, 3120	690, 752, 1240, 1625, 1705, 2960, 3060, 3120
13	isobutilo	230,5-231,5	Proc. 4	34 %	i-PROH	C 56,53 H 6,54 N 29,84	(DMSO-d ₆): 0,92 (6, 765), 6,5 Hz, 2,32 (1, m), 3,82 (6, m), 7,90 (1, s)	765, 895, 1300, 1436, 1550, 1620, 1700, 2970

1

5

10

15

20

25

30

PROCEDIMIENTOS 5-13

6,7-Dihidroimidazo[1,2-a]purin-9-(4H)-onas de Fórmula I,

1
5
10
15
20
25
30

N°	R ⁴	P.f. °C (corr.)	Método	Rendi- miento	Disolvente de cristalizaci
5	3-clorobencilo	262,0-267,0	Proc. 3	27 %	DMF
6	2-clorobencilo	292,0-293,0	Proc. 3	54 %	DMF
7	3,4-diclorobencilo	279,0-280,0	Proc. 3	96 %	MeOH
8	4-fluorobencilo sal HCl	296,0-298,0 251,0-252,0	Proc. 4	71 %	DMF MeOH-i-PrOH
9	2-metoxibencilo	228,5-233,5 d*	Proc. 4	34 %	HCl1N-NH ₄ OH
10	2-piridilmetilo	258,0-260,0*	Proc. 4	50 %	DMF
11	2-(3,4-dimetoxife- nil)etilo	218,0-224,0*	Proc. 4	52 %	HCl1N-NH ₄ OH
12	2-(fenoxi)etilo	223,5-224,5	Proc. 3	58 %	MeOH
13	isobutilo	230,5-231,5	Proc. 4	34 %	i-PrOH

PROCEDIMIENTOS 5-13

-(4H)-onas de Fórmula I, n = 1, R¹, R², R⁶, R⁷ = H

Orden	Rendimiento	Disolvente de recristalización	Análisis elemental	RMN	IR
3	27 %	DMF	C 55,05 H 4,14 N 23,20	(DMSO-d ₆): 3,89 (4, m), 5,15 (2, s), 7,48 (4, m), 7,98 (1, s), 13,5 (1, s ancho)	760, 800, 1400, 1550, 1625, 1700, 2600, 2880, 2975, 3110
3	54 %	DMF	C 55,60 H 4,01 N 23,21	(DMSO-d ₆): 3,84 (4, m), 5,20 (2, s), 7,42 (4, m), 8,01 (1, s), 13,4 (1, s ancho)	756, 1295, 1360, 1550, 1620, 1700, 2880, 2960, 3100
3	96 %	MeOH	C 50,09 H 3,29 N 20,53	(DMSO-d ₆): 3,86 (4, m), 5,10 (2, s), 7,54 (3, m), 7,89 (1, s), 13,4 (s, s ancho)	770, 1140, 1305, 1440, 1480, 1560, 1635, 1700, 2900, 3140
4	71 %	DMF MeOH-i-PrOH	C 58,98 H 4,30 N 24,41	(DMSO-d ₆): 3,85 (4, m), 5,14 (2, s), 7,49 (4, m), 8,01 (1, s), 13,5 (1, s ancho)	835, 1220, 1450, 1550, 1625, 1690, 3130
4	34 %	HClIN-NH ₄ OH	C 58,62 H 5,18 N 23,23	(DMSO-d ₆): 3,79 (3, s), 4,15 (4, m), 5,39 (2, s), 7,20 (4, m), 8,22 (1, s)	755, 1240, 1292, 1490, 1550, 1610, 1700, 2600, 3130
4	50 %	DMF	C 56,28 H 4,38 N 29,95	(DMSO-d ₆): 3,80 (4, m), 5,18 (2, s), 7,24 (2, m), 7,76 (1, m), 7,85 (1, s), 8,70 (1, m)	796, 1360, 1472, 1560, 1610, 1705, 2980, 3130, 3520
4	52 %	HClIN-NH ₄ OH	C 54,80 H 5,68 N 18,55	(DMSO-d ₆): 2,90 (2, m), 3,78 (6, s), 3,90 (9, m), 4,70 (2, m), 6,90 (3, m), 7,98 (1, s)	760, 1265, 1520, 1630, 1690, 2970
3	58 %	MeOH	C 60,56 H 5,09 N 23,48	(DMSO-d ₆): 3,90 (4, m), 4,37 (4, m), 5, m), 8,04 (1, s)	690, 752, 1240, 1500, 1625, 1705, 2960, 3060, 3120
4	34 %	i-PrOH	C 56,53 H 6,54 N 29,84	(DMSO-d ₆): 0,92 (6, d, 6,5 Hz), 2,32 (1, m), 3,82 (6, m), 7,90 (1, s)	765, 895, 1300, 1436, 1550, 1620, 1700, 2970

1

PROCEDIMIENTO 14

4-{(4-Clorofenil)metil}-2-etil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pu-
rin-9(4H)-ona

5

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 25,00 g (0,078 moles) del producto del Procedimiento 2 y 50 ml de piridina seca en 50 ml (0,388 moles) de anhídrido propiónico. Al enfriar precipita un sólido blanco. Se añade CH₃CN y el sólido blanco se filtra y se seca al aire para dar cristales, p.f. 278,0-279,0° (corr.).

10

El material puede recristalizarse en dimetilformamida-isopropanol.

RMN (DMSO-d₆): 1,22 (3, t, 7,5 Hz), 2,67 (2, 9, 7,5 Hz), 3,98 (4, m), 5,08 (2, s), 7,43 (4, m), 11,3 (1, s ancho).

IR: 756, 805, 1295, 1510, 1630, 1695, 3050, 3100, 3160.

15

Análisis:

Encontrado: C, 58,28; H, 4,76; N, 21,34

PROCEDIMIENTO 15

4-{(4-Clorofenil)metil}-6,7-dihidro-2-metilimidazo[1,2-a]pu-
rin-9(4H)-ona

20

Se repite el método del Procedimiento 14, utilizando anhídrido acético en lugar de anhídrido propiónico. El producto resultante se obtiene en forma de sólido de color crema, p.f. 311,5-313,5° (corr.), recristalizado de dimetilformamida-isopropanol.

25

Análisis:

Encontrado: C, 56,72; H, 4,36; N, 22,35

RMN (DMSO-d₆): 2,36 (3, s), 3,91 (4, m), 5,20 (2, s), 7,90 (4, m).

IR: 755, 804, 1020, 1294, 1510, 1630, 1690, 3050, 3160.

30

1

PROCEDIMIENTO 16

4-{(2-Clorofenil)metil}-2-(1-metiletil)-6,7-dihidroimidazo-
{1,2-a}purin-9(4H)-ona

5

Se emplea 2-clorobencilamina en lugar de 4-clorobencilamina en el método del Procedimiento 1 y la nitrosoimidazopirimidinona resultante se convierte en el correspondiente compuesto formilamino por el método del Procedimiento 2 y después el producto resultante se hace reaccionar con anhídrido isobutírico en una mezcla de anhídrido isobutírico y piridina, de acuerdo con el método del Procedimiento 14, para dar el producto deseado. Se obtiene en forma de sólido cristalino blanco esponjoso, p.f. 249,5-255,0°, después de recristalizar en una mezcla de cloroformo y acetonitrilo.

10

Análisis:

15

Encontrado: C, 59,34; H, 5,54; N, 20,22

RMN (DMSO-d₆): 2,10 (6, d, 6,5 Hz), 2,94 (2, septete, 6,5 Hz), 3,84 (4, m), 5,12 (2, s), 7,30 (4, m).

IR: 760, 1300, 1505, 1626, 1692, 2980, 3180.

20

PROCEDIMIENTO 17

Hidrobromuro de 2-bromo-4-{(4-clorofenil)metil}-6,7-dihidro-
3H-imidazo {1,2-a}purin-9(4H)-ona

25

Se añaden 1,60 g (0,010 moles) de bromo a una solución de 2,00 g (0,0066 moles) del producto del Procedimiento 3 en 10 ml de HOAc y la solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos. Precipitan unos copos amarillos que se filtran y se secan al aire para dar 3,29 g de un sólido, p.f. 212° d. Calentando una suspensión del material en CH₃CN se obtiene un polvo blanco, p.f. 248° d. Por recristalización en DMF-CH₃CN se obtienen unas agujas blancas finas, p.f. 228,5-229,5° d (corr.).

30

1

Análisis:

Encontrado: C, 36,48; H, 2,92; N, 15,01

PROCEDIMIENTO 18

5

7-Amino-8-bencil-2,3-dihidro-6-nitrosoimidazo{1,2-a} pirimi-
din-5(8H)-ona

Se repite el método del Procedimiento 1 sustituyendo la 4-clorobencilamina por bencilamina. Se obtiene un producto que funde a 242° d, rendimiento 68 %, recristalizado de dimetilformamida.

10

PROCEDIMIENTO 19

7-Amino-2,3-dihidro-6-formilaminoimidazo{1,2-a} pirimidin-
5(8H)-ona

15

Se aplica el método del Procedimiento 2 al producto del procedimiento 18 para obtener el producto del título, p.f. 268° d, rendimiento 40 %. El producto no se recristaliza.

PROCEDIMIENTO 20

6,7-Dihidro-2-(1-metiletil)-4-(2-metilpropionil)-3H-imidazo-
{1,2-a}purin-9(4H)-ona

20

Se aplica el método del Procedimiento 14 al producto del Procedimiento 19, sustituyendo el anhídrido propiónico especificado en el Procedimiento 14 por anhídrido isobutírico. Se obtiene el producto con un rendimiento del 35 %, p.f. 271,0-273,0° (corr.) después de recristalizar en isopropanol

25

Análisis:

Encontrado: C, 58,50; H, 6,25; N, 24,39.

RMN (DMSO-d₆): 1,20 (6, d), 1,34 (6, d), 3,00 (1, m), 4,10 (5, m), 13,2 (1, s ancho).

IR: 780, 1250, 1275, 1365, 1410, 1540, 1580, 1700, 2980, 3200.

30

PROCEDIMIENTO 21

7-Amino-8-((4-fluorfenil)metil)-6-(formilamino)-2,3-dihidro-
imidazo [2,3-a]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepara 7-amino-2,3-dihidro-8-((4-fluorfenil)metil)-
6-nitrosoimidazo [1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona por el método
del Procedimiento 1, empleando 4-fluorbencilamina en lugar
de la 4-clorobencilamina utilizada en ese ejemplo. Al pro-
ducto resultante, 9,79 g (0,034 moles), p.f. 223,5-225,5° d
(corr.) en 100 ml de HCOOH al 97 % a la temperatura ambiente
se añaden poco a poco 15,00 g (0,086 moles) de Na₂S₂O₄ a lo
largo de unos 5 minutos. El color de la solución cambia de
púrpura oscuro a amarillo claro durante la reacción exotér-
mica resultante y se forma algo de precipitado amarillo. La
mezcla se agita durante 10 minutos y después se concentra a
vacío hasta unos 25 ml. El residuo se disuelve en 150 ml de
agua, se filtra y se neutraliza con NH₄OH concentrado. Se re-
coge el precipitado blanco, se suspende en metanol caliente
y se filtra. Secando en estufa a vacío se obtienen 9,25 g
(90 %) de un sólido blanco, p.f. 248-250°. Por recristaliza-
ción en metanol se obtienen cristales blancos, p.f. 262° d.

Análisis:

Encontrado: C, 55,20; H, 4,62; N, 22,87

El compuesto formilamino obtenido por el Procedimiento
21 se convierte por el método descrito en el Procedimiento 4
para formar un producto idéntico al obtenido en el Procedi-
miento 8.

PROCEDIMIENTO 22

7-Amino-8-(fenilmetil)-2,3-dihidro-6-(formilamino)imidazo-
[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona

Se aplica el método del Procedimiento 21 al producto

1 del Procedimiento 18 para preparar este material con un
rendimiento del 86 %, p.f. 248-250° después de recristali-
zar en dimetilformamida-isopropanol.

Análisis:

5 Encontrado: C, 58,84; H, 5,38; N, 24,31

RMN (DMSO-d₆): 3,79 (4, m), 5,30 (2, s), 6,66
(2, s ancho), 7,50 (5, m), 8,36 (1, s), 8,82 (1, s).

IR: 700, 740, 1305, 1500, 1580, 1612, 1655, 3200,
3320, 3400.

10

PROCEDIMIENTO 23

4-(Fenilmetil)-6,7-dihidro-3H-imidazo[1,2-a]-purin-9(4H)ona

El producto del Procedimiento 22 se utiliza como mate-
rial de partida formilamino en el método del Procedimiento
3. Se obtiene el producto del título con un rendimiento del
15 64 % en forma de sólido cristalino amarillo pálido, p.f.
262-264 (corr.) después de recristalizar en dimetilformami-
da-isopropanol.

Análisis:

Encontrado: C, 62,57; H, 5,15; N, 26,13.

20

RMN (DMSO-d₆): 3,88 (4, m), 5,16 (2, s), 7,45 (5, m),
8,00 (1, s).

IR: 715, 764, 1300, 1435, 1550, 1620, 1700, 3150.

PROCEDIMIENTO 24

Hidrocloruro de 1-butil-4-[(4-clorofenil)metil]-6,7-dihidro-
25 imidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

A una suspensión agitada de 1,77 g (0,0059 moles) del
producto del Procedimiento 3 en 20 ml de dimetilformamida
seca se añaden 0,27 g (0,0065 moles) de NaH (dispersión al
57 % en aceite mineral). Cuando la disolución es completa,
30 se añaden 0,69 g (0,0065 moles) de bromuro de n-butilo y la

1 mezcla se calienta a 100° durante 3 horas. Se añaden 200 ml
de agua y la fase acuosa se decanta de la goma precipitada.
La goma se disuelve en 100 ml de HCl 1N y se filtra. La solu-
5 ción amarilla resultante se basifica con NH₄OH y la goma re-
sultante se recoge en isopropanol. La solución isopropanóli-
ca se acidula con HCl etanólico y se deja evaporar. El re-
siduo sólido se recristaliza en CH₃CN-EtOAc para dar 0,65 g
(28 %) de cristales de color amarillo pálido, p.f. 223-225°
(corr.p.f. 205,5-206,5° d).

10 IR: 770, 1310, 1480, 1500, 1608, 1660, 1720, 2710 y
3110.

RMN (CDCl₃): 0,83 (3, t, 6,2 Hz), 1,27 (2, m), 1,73
(2, m), 4,28 (6, m), 5,88 (2, s), 7,39 (2, m), 8,04 (1, s).

Análisis:

15 Encontrado: C, 54,48; H, 5,56; N, 17,84

PROCEDIMIENTO 25

4-[(4-Clorofenil)metil]-6,7-dihidro-3H-imidazo[2',1':5,6]-
v-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(4H)-ona

20 Una solución de 1,00 g (0,0033 moles) del producto
del Procedimiento 1 en 50 ml de HCl 1N se hidrogena sobre
0,50 g de paladio al 10 % en carbón. Se filtra el cataliza-
dor y el filtrado se enfría a 0°. Se añaden de una sola vez
una solución de 0,24 g (0,0035 moles) de NaNO₂ en 2 ml de
25 agua y la solución se agita a 25°C durante 30 minutos. Se
concentra la solución a vacío hasta formar un residuo sólido
que se suspende en metanol y se filtra. El filtrado se
concentra a vacío y el residuo cristalino se suspende en
CH₃CN y se filtra para dar 0,60 g de cristales rosas, p.f.
30 252° d. El material se disuelve en NaOH 1N y se neutraliza
con HOAc. El sólido blanco se separa por filtración y se se-

1 ca al aire para dar 0,50 g (50 %), p.f. >300,0°.

IR: 770, 810, 1305, 1495, 1585, 1640, 1720 y 2700.

RMN (DMSO-d₆ + CF₃CO₂H): 4,26 (4, m), 5,57 (2, s),
7,79 (5, m).

5 Análisis:

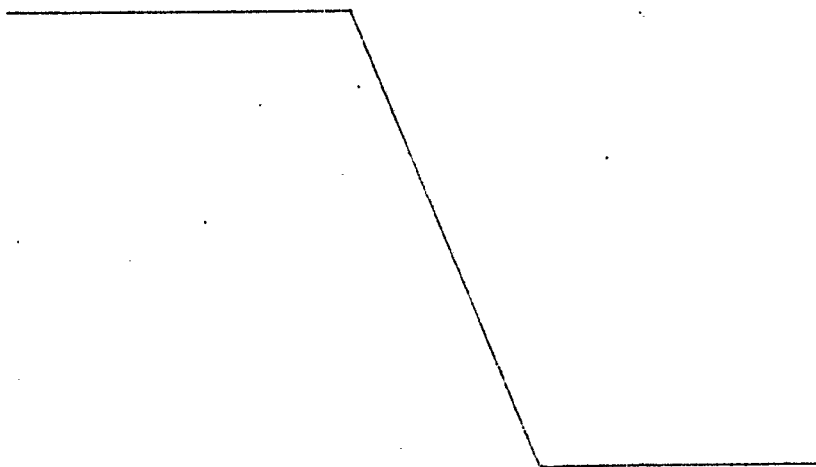
Encontrado: C, 51,30; H, 4,02; N, 27,65.

10 Varias nitrosoimidazolopirimidinonas preparadas como intermediarios en los diversos procedimientos aquí descritos pueden convertirse por el Procedimiento 25 en las correspondientes imidazotriazolopirimidinonas. Remitimos, por ejemplo, a los Procedimientos 5-13, 18, 31 y 41-43. Análogamente, las imidazotriazolopirimidinonas 1-sustituídas pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos sin sustituir por aplicación de los métodos ilustrados en los Procedimientos 24 y 32-44. Los datos característicos y la información relativa a la preparación de algunos de estos productos se encuentran en la siguiente tabla.

20

25

30



PROCEDIMIENTOS 26-29

6,7-Dihidro-3H-imidazo[2',1':5,6]-v-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(4H)-onas de Fórmula II, n = 1, R¹, R⁶ y R⁷ = H

Proc. n°	R ⁴	P.f. °C. (corr.)	Rendimien to	Disolvente de recristalización	Análisis elemental	RMN	IR
26	3,4-dimetoxifenetilo	286,0-287,0	51 %	NaOH 1N-HOAc	C 55,46 H 5,27 N 24,07	(CF ₃ CO ₂ H): 4,03 (6, s), 3,32 (7, m), 4,50 (6, m), 7,08 (3, m)	775, 1305, 1520, 1580, 1650, 1725, 2700
27	4-fluorobencilo	294,0-295,0 d	29 %	NaOH 1N-HOAc	C 54,30 H 3,86 N 29,08	(DMSO-d ₆): 4,00 (4, m), 5,21 (2, s), 7,41 (4, m)	770, 830, 1300, 1510, 1580, 1640, 1720, 2700
28	3,4-diclorobencilo	247,5-249,5 d	43 %	agua		(DMSO-d ₆): 4,21 (4, m), 5,72 (2, s), 7,85 (3, m)	825, 1320, 1590, 1665, 1755, 2800, 3000
29	hidrógeno*	> 300	9 %	NaOH 1N-HOAc	C 40,05 H 3,62 N 46,27	(DMSO-d ₆): 3,90 (4, m), 8,20 (1, s ancho)	780, 1280, 1540, 1620, 1700, 3080, 3160

* Preparado empleando o-metoxibencilamina en el método del Procedimiento 1, seguido de reducción y ciclación del producto por el método del Procedimiento 25; se produce desbencilación del producto indicado donde R⁴ es hidrógeno.

1

PROCEDIMIENTOS 26-29

6,7-Dihidro-3H-imidazo[2',1':5,6]-v-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(4H)-

Proc. n°	R ⁴	P.f. °C (corr.)	Rendimien to	Disolvente de recristalización	Análi elemen	
5	26	3,4-dimetoxifenetilo	286,0-287,0	51 %	NaOH, 1N-HOAc	C 55,4 H 5,2 N 24,0
	27	4-fluorbencilo	294,0-295,0 d	29 %	NaOH 1N-HOAc	C 54,3 H 3,8 N 29,0
	28	3,4-diclorobencilo	247,5-249,5 d	43 %	agua	
10	29	hidrógeno*	> 300	9 %	NaOH 1N-HOAc	C 40,0 H 3,6 N 46,2

* Preparado empleando o-metoxibencilamina en el método del Procedimiento 1, seguido del Procedimiento 25; se produce desbencilación del producto indicado donde R⁴

15

20

25

30

PROCEDIMIENTOS 26-29

-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(4H)-onas de Fórmula II, n = 1, R¹, R⁶ y R⁷ = H

Rendimien to	Disolvente de recristalización	Análisis elemental	RMN		IR	
51 %	NaOH 1N-HOAc	C 55,46 H 5,27 N 24,07	(CF ₃ CO ₂ H): 4,03 (6, s), 3,32 (2, m), 4,50 (6, m), 7,08 (3, m)	775, 1305, 1520, 1580, 1650, 1725, 2700		
29 %	NaOH 1N-HOAc	C 54,30 H 3,86 N 29,08	(DMSO-d ₆): 4,00 (4, m), 5,21 (2, s), 7,41 (4, m)	770, 830, 1300, 1510, 1580, 1640, 1720, 2700		
43 %	agua		(DMSO-d ₆): 4,21 (4, m), 5,72 (2, s), 7,85 (3, m)	825, 1320, 1590, 1665, 1755, 2800, 3000		
9 %	NaOH 1N-HOAc	C 40,05 H 3,62 N 46,27	(DMSO-d ₆): 3,90 (4, m), 8,20 (1, s ancho)	780, 1280, 1540, 1620, 1700, 3080, 3160		

l método del Procedimiento 1, seguido de reducción y ciclación del producto por el método del producto indicado donde R⁴ es hidrógeno.

1

PROCEDIMIENTO 30

7-Amino-2,3-dihidro-8-(2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona

5

10

15

20

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 29,25 g (0,40 moles) de isobutilamina y 48,82 g (0,20 moles) de hidroyoduro de 2-(metiltio)-2-imidazolina en 250 ml de etanol absoluto. Se concentra la mezcla a vacío hasta formar un aceite viscoso que se disuelve en 100 ml de etanol absoluto y se agrega a una solución de 18,40 g (0,80 moles) de sodio y 22,62 g (0,20 moles) de cianoacetato de etilo en 1200 ml de etanol absoluto. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y después se concentra a vacío hasta formar un aceite viscoso. Se añaden 400 ml de agua y cristaliza lentamente un sólido blanco. El sólido se filtra y se seca al aire para dar 35,43 g (86 %), p.f. 235-238° (dos masas cristalinas). Por recristalización en CH₃CN se obtienen cristales blancos, p.f. 230,5-232,5° (corr.).

RMN (DMSO-d₆): 0,89 (6, d, J 6,0 Hz), 2,04 (1, m), 3,68 (2, d), 3,76 (4, m), 4,38 (1, s), 7,68 (2, s ancho).

IR: 770, 1190, 1280, 1490, 1610, 1655, 3160 y 3300.

Análisis:

Encontrado: C, 57,75; H, 7,93; N, 27,14.

PROCEDIMIENTO 31

25

7-Amino-2,3-dihidro-8-(2-metilpropil)-6-nitrosoimidazo[1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona

30

A una solución de 5,00 g (0,024 moles) del producto del Procedimiento 30 en 15 ml de agua y 4 ml de HOAc (0°) se añaden poco a poco 1,72 g (0,024 moles) de NaNO₂. La mezcla se agita a 24° durante 30 minutos, se enfría a 0° y se filtra para dar 4,44 g (72 %) de un sólido púrpura, p.f. 203-205° d.

1 Por recristalización en agua se obtienen agujas de color rosa, p.f. 205-207°.

Análisis:

Encontrado: C, 45,56; H, 7,16; N, 26,93.

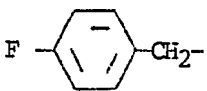
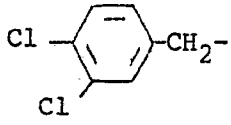
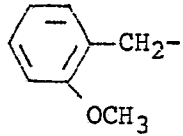
5 El producto del Procedimiento 31 se convierte después en el producto del Procedimiento 13 por reducción al correspondiente compuesto formilamino por el método del Procedimiento 2 y ciclación por el método del Procedimiento 4.

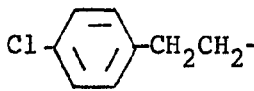
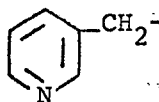
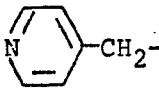
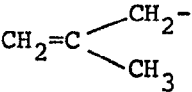
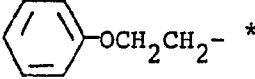

PROCEDIMIENTOS 32-40

10 Se aplica el método del Procedimiento 24 al producto del Procedimiento 13, empleando los siguientes reactivos en lugar del bromuro de n-butilo, para dar los productos análogos que se encuentran en la siguiente tabla.

PROCEDIMIENTOS 32-40

15 1-R¹-6,7-dihidro-4-(2-metilpropil)imidazo[1,2-a]purin-9(4H)-onas

Proc. n°	Reactivo	R ¹
20 32	Cloruro de 4-fluorobencilo	
25 33	Cloruro de 3,4-diclorobencilo	
30 34	Cloruro de 2-metoxibencilo	

1	Proc. n°	Reactivo	R ¹
	35	Bromuro de 2-(4-clorofenil)etilo	
5	36	3-Clorometilpiridina	
10	37	4-Clorometilpiridina	
15	38	3-Bromo-2-metilpropeno	
	39	Bromuro de 2-fenoxietilo	
20	40	Bromuro de 2-naftilmetilo	

* Rendimiento 53 %, recristalizado en CH₃CN, p.f. 228-230°. RMN (CDCl₃): 1,10 (6, d, 6,2 Hz), 2,40 (1, m), 4,41 (8, m), 4,83 (2, t, 6,0 Hz), 7,21 (5, m), 8,06 (1, s), 13,7 (1, s ancho).

25

IR: 700, 760, 1250, 1460, 1600, 1645, 1715, 2600, 2980.

Análisis: Encontrado: C, 58,75; H, 6,18; N, 17,88.

PROCEDIMIENTO 41

4-{(4-Clorofenil)metil}-6,7-dihidro-6,7-dimetil-3H-imidazo-

{1,2-a}purin-9(4H)-ona

30

Se repite el Procedimiento 1 empleando hidroyoduro de

1 4,5-dimetil-2-(metiltio)-2-imidazolina en lugar del hidroyo-
duro de 2-(metiltio)-2-imidazolina allí indicado. La 7-amino-
2,3-dihidro-2,3-dimetil-8-[(4-clorofenil)metil]-6-nitrosoimi-
5 dazo [1,2-a]pirimidin-5(8H)-ona resultante se convierte en el
correspondiente compuesto 6-formilamino por el método del
Procedimiento 2 y este último se convierte en el producto de-
seado por el método del Procedimiento 4.

PROCEDIMIENTO 42

10 4-[(4-Clorofenil)metil]-7,8-dihidro-3H,6H-pirimido[1,2-a] pu-
rin-10(4H)-ona

15 Se repite el Procedimiento 1 empleando hidroyoduro de
2-(metiltio)-3,4,5,6-tetrahidropirimidina en lugar del hidro-
yoduro de 2-(metiltio)-2-imidazolina allí indicado. La 8-ami-
no-3,4-dihidro-9-[(4-clorofenil)metil]-7-nitroso-2H,5H-piri-
mido [1,2-a]pirimidin-6(9H)-ona se convierte en el correspon-
diente compuesto 7-formilamino por el método del Procedimien-
to 2 y este último se cicla después al producto deseado por
el método del Procedimiento 4.

PROCEDIMIENTO 43

20 4-[(4-Clorofenil)metil]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-1,3-diazepino-
{1,2-a}purin-11(4H)-ona

25 Se repite el Procedimiento 1 empleando hidroyoduro de
2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina en lugar del
hidroyoduro de 2-(metiltio)-2-imidazolina allí indicado. La
9-amino-10-[(4-clorofenil)metil]-8-nitroso-2,3,4,5-tetrahidro-
1,3-diazepino[1,2-a]pirimidin-7(10H)-ona resultante se con-
vierte en el correspondiente compuesto 8-formilamino por el
método del Procedimiento 2 y este último se cicla después al
30 producto deseado por el método del Procedimiento 4.

1

PROCEDIMIENTO 44

1,4-di[(4-Fluorfenil)metil]-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

5

Se aplica el método del Procedimiento 24 al producto del Procedimiento 8, empleando cloruro de 4-fluorbenzilo en lugar del bromuro de n-butilo indicado en el Procedimiento 24. Se recupera el producto con un rendimiento de 53 % y se recristaliza en acetato de isopropilo-hexano, p.f. 186,0-188,0° (corr.).

10

RMN (CDCl₃): 4,03 (m, 4), 5,25 (s, 2), 5,45 (s, 2), 7,34 (m, 8) y 7,57 (s, 1).

IR: 760, 775, 834, 1230, 1520, 1648 y 1690.

Análisis:

Encontrado: C, 63,76; H, 4,54; N, 17,50.

15

PROCEDIMIENTO 45

4-[(4-Clorofenil)metil]-2-trifluormetil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

20

Se prepara una solución de 25,0 g (0,078 moles) del producto del Procedimiento 2 en 50 ml de piridina seca y se enfría en un baño de hielo. Después se añaden cuidadosamente, gota a gota, 50 ml (0,355 moles) de anhídrido trifluoracético. Después la mezcla se trata como se ha descrito en el Procedimiento 14 para la preparación y recuperación del producto deseado.

25

PROCEDIMIENTO 46

6,7-Dihidro-9-imino-4-(2-metilpropil)-3H,4H-imidazo[1,2-a]piridina

30

Se repite el Procedimiento 30 empleando 0,2 moles de malonitrilo en lugar del cianoacetato de etilo indicado en ese ejemplo. La 7-amino-2,3-dihidro-5-imino-8-(2-metilpropil)-8H-imidazo[1,2-a]pirimidina resultante se convierte después en el

1 compuesto 6-nitroso por el método del Procedimiento 31 y este último se reduce y formula por el método del Procedimiento 2 y se cicla por el método del Procedimiento 4 para dar el producto deseado.

5 PROCEDIMIENTO 47

4-((4-Clorofenil)metil)-6,7-dihidro-9-imino-3H,4H-imidazo-
[2',1':5,6]-v-triazolo [4,5-d]pirimidina

10 Se repite el Procedimiento 1 empleando oximinomalonitrilo en lugar del oximinocianoacetato de etilo indicado. La 7-amino-2,3-dihidro-8-((4-clorofenil)metil)-5-imino-6-nitroso-8H-imidazo[1,2-a]pirimidina resultante se convierte después en el producto deseado por el método del Procedimiento 25.

PROCEDIMIENTO 48

15 2-Azido-4-((4-clorofenil)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

20 Se disuelven 1,31 g (0,0028 moles) del producto del Procedimiento 17 en 10 ml de dimetilformamida, se agregan 0,65 g (0,01 moles) de NaN_3 y la mezcla se calienta a 100° durante una hora. El producto crudo se recupera de la mezcla de reacción por dilución con 50 ml de agua; rendimiento: 0,45 g. Este material se disuelve en un volumen mínimo de dimetilformamida, se añaden 25 ml de CH_3CN , se separa el precipitado por filtración y el filtrado se diluye con 50 ml de agua para dar el producto deseado, p.f. $200-212^\circ$ d.

25 IR: 2175, característico del grupo azido.

PROCEDIMIENTO 49

30 4-((4-Clorofenil)metil)-2-ciano-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ona

Se repite el método del Procedimiento 48 empleando NaCN en lugar de NaN_3 .

1 PROCEDIMIENTO 50

2-Dibutilamino-4-((4-clorofenil)metil)-6,7-dihidroimidazo-
{1,2-a} purin-9(4H)-ona

5 Se repite el método del Procedimiento 48 empleando di-
butilamina en lugar de NaN_3 .

10 Cuando en el Procedimiento 50 se utilizan aminas de pun-
to de ebullición más bajo, como etilamina o amoniaco para for-
mar un compuesto 2-alkuil(inferior)amino o 2-amino, el proce-
so se lleva a cabo en una vasija cerrada a presión para alcan-
zar la temperatura de reacción necesaria. Pueden utilizarse
aminas precursoras de punto de ebullición más alto, como la
bencilmetilamina, con subsiguiente hidrogenolisis del grupo
bencilo para dar, por ejemplo, el compuesto 2-metilamino.

15 PROCEDIMIENTO 51

Solución para inyección

Los siguientes ingredientes se disuelven en agua para
inyección suficiente para 1 litro y la solución se filtra a
través de una membrana filtrante con un tamaño de poro de
0,5 micrometros.

20

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Producto del Procedimiento 27	0,2-5,0 g
Cloruro sódico, c.s. isotónico	
Tampón de tri(hidroximetil)aminometano, c.s. para	pH 8,5

25

La solución filtrada se introduce en ampollas limpias
estériles y se cierra a la llama, seguido de esterilización
en autoclave.

30

1

PROCEDIMIENTO 52

Tabletas para ingestión oral

Los siguientes ingredientes se mezclan en seco en una mezcladora de cápsula doble y se comprimen en una prensa de tabletas utilizando un troquel de 11/32" (0,87 mm) y punzones cóncavos.

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
Producto del Procedimiento 3	50,0 g
Sacarosa, pregranulada para la presión directa	210,0 g
Almidón de maíz	6,0 g
Celulosa microcristalina	40,0 g
Estearato magnésico	1,0 g

10

15

Este tamaño de lote es suficiente para 1000 tabletas de 370 mg de peso total con 50 mg de ingrediente activo por tableta. Pueden prepararse tabletas conteniendo de 25 a 200 mg de ingrediente activo empleando los mismos ingredientes pero ajustando adecuadamente el peso y el tamaño de cada tableta.

20

PROCEDIMIENTO 53

Polvo para inhalación

Los siguientes ingredientes se mezclan asépticamente y se introducen en cápsulas de gelatina dura que contienen 50 mg de la mezcla cada una, proporcionando 25 mg del ingrediente activo.

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
Producto del Procedimiento 4, micronizado	25,0 g
Lactosa en polvo	25,0 g

30

Las cantidades anteriores son suficientes para 1000 cápsulas. Estas cápsulas son adecuadas para dispensar el polvo en la corriente de aire inspirada utilizando un dispositivo accionado por la respiración. Pueden realizarse ajustes apropiados de la composición para obtener cápsulas que contienen de 0,5 a 40 mg de ingrediente activo.

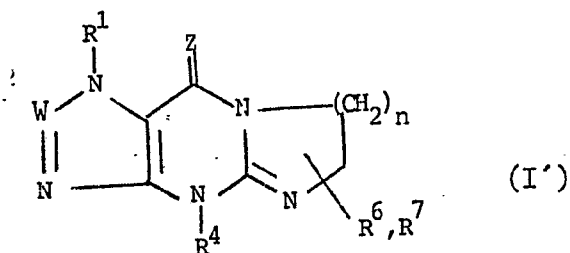
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidinonas de fórmula general:

5



donde

10

R¹ es hidrógeno o el grupo A, donde A es alquilo inferior o alquenoilo inferior de hasta 8 átomos de carbono cada uno, piridilmetilo, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo sustituido de 7 a 12 átomos de carbono, ariloxialquilo de 8 a 12 átomos de carbono o ariloxialquilo sustituido de 8 a 12 átomos de carbono donde cada grupo aralquilo sustituido y ariloxialquilo sustituido contiene uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alcoxi y alquilo y cada uno de los grupos alcoxi y alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono;

15

20

R² es hidrógeno, trifluormetilo, halógeno, azido, ciano, amino, alquilamino inferior, dialquil(inferior) amino, alquilo inferior, donde los grupos alquilo inferior contienen hasta 8 átomos de carbono;

25

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o alquenoilo inferior, cada uno de ellos de hasta 8 átomos de carbono, piridilmetilo, alcanóilo inferior o alquenoóilo inferior, cada uno de ellos de hasta 8 átomos de carbono, aroóilo de 7 a 10 átomos de carbono, aroóilo sustituido de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo de

30

1

7 a 12 átomos de carbono, aralquilo sustituido de 7 a 12 átomos de carbono, ariloxialquilo de 8 a 12 átomos de carbono o ariloxialquilo sustituido de 8 a 12 átomos de carbono, donde cada uno de los grupos aroilo sustituido, aralquilo sustituido y ariloxialquilo sustituido contiene uno o dos sustituyentes en el anillo, seleccionados entre halógeno, alcoxí, y alquilo y cada uno de los grupos alcoxí y alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono;

5

10

R^6 y R^7 representan sustituyentes del anillo unidos al carbono y están seleccionados entre hidrógeno, metilo y etilo;

n es el número entero 1, 2 o 3 y

Z es oxo o imino;

15

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores y las sales de metales, amonio y aminas farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores donde R^1 es hidrógeno;

20

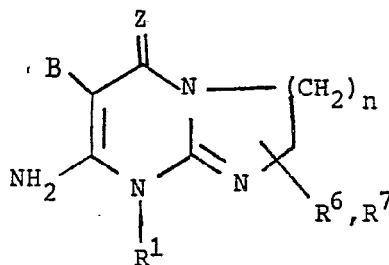
W es N o C- R^2

cuyo procedimiento comprende:

a) someter a reacción de reducción un compuesto de fórmula

(III):

25



30

donde B representa un radical -NO y el resto de los símbolos tienen los significados dados anteriormente, en condiciones de formulación cuando se desea obtener el compues

- 1 to de fórmula (I') donde $W = CR^2$ y en condiciones de no
formilación cuando se desea obtener el compuesto de fórmula
la (I') donde $W = N$, para formar un compuesto de fórmula
5 (III) donde B es el grupo $HCONH-$ o el grupo $-NH_2$, respec-
tivamente;
- b) someter a reacción de ciclación el compuesto procedente
de la etapa anterior para obtener el compuesto de fórmula
(I) buscado;
- 10 y cuando se desea un compuesto de fórmula (I') donde R^4 es
alcanoílo, aroílo o aroílo sustituido, hacer reaccionar el
compuesto de fórmula (I') con un agente acilante capaz de in-
troducir dicho grupo alcanoílo, aroílo o aroílo sustituido,
en condiciones de producción de amidas a partir de aminas
aromáticas; y, cuando se desea un compuesto de fórmula (I')
15 donde R^2 es halógeno y W es CR^2 , tratar el correspondiente
compuesto de fórmula (I') donde R^2 es hidrógeno con un agen-
te halogenante adecuado para introducir un átomo de halógeno
en un compuesto aromático; y, cuando se desea un compuesto
de fórmula (I') donde R^1 es el grupo A anteriormente defini-
do, convertir un compuesto de fórmula (I') donde R^1 es hidró-
20 geno en una sal de metal alcalino por tratamiento del mismo
con una base fuerte de un metal alcalino y reacción de la
sal de metal alcalino resultante con un haluro, fosfato o
sulfato de fórmula AX;
- 25 y, cuando se desea una sal de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptable de un compuesto de fórmula (I') hacer reac-
cionar un compuesto de fórmula (I') con un ácido farmacéuti-
camente aceptable;
- 30 y, cuando se desea una sal de un metal, amonio o una amina
farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I'),

1 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I') donde R¹ es hidrógeno con una base farmacéuticamente aceptable.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-{{(4-clorofenil)metil}}-6,7-dihidro-3H-imidazo{1,2-a} purin-9(4H)-ona.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es hidrocloruro de 4-{{(4-clorofenil)metil}}-6,7-dihidro-3H-imidazo{1,2-a} purin-9(4H)-ona.

4.- 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 DERIVADOS DE PIRIMIDINAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y seis páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 14 de Febrero 1978

BERNARDO UNGRIA

B. U.

20

25

30