

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	483.289	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	9.8.79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
97832/78	11.8.78	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07D 487/04; A61K 31/415, 31/505	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1, 2, 3, 5, TETRAHIDROHIMIDAZOTIENOPYRIMIDIN -2-ONAS.

71 SOLICITANTE (S)

DAICHI SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 14.10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, TOKYO - Japón.

72 INVENTOR (ES)

Fumiyoshi Ishikawa y Shinichiro Ashida, japoneses.

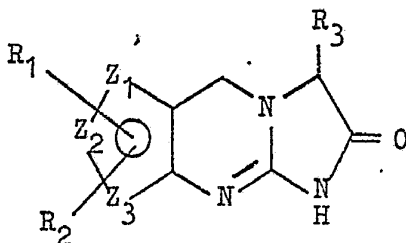
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 RESUMEN DE LA INVENCION

Una 1,2,3,5-tetrahidroimidazotienopirimidin-2-ona re-
presentada por la fórmula:

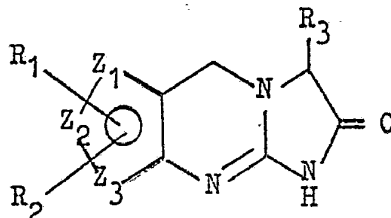


10 donde uno de los radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 es un átomo de azu-
fre y los otros dos radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 representan CH;
 R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo fenilo
o un átomo de cloro o bien, unidos, R_1 y R_2 representan una
15 cadena alquilénica de 3 a 5 átomos de carbono y R_3 represen-
ta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos
de carbono; y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamen-
te aceptables, que presentan excelente actividad antiagrega-
dora de plaquetas de la sangre y son útiles como agentes anti-
trombóticos.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a 1,2,3,5-tetrahidroimidazo-
tienopirimidin-2-onas representadas por la fórmula (I):

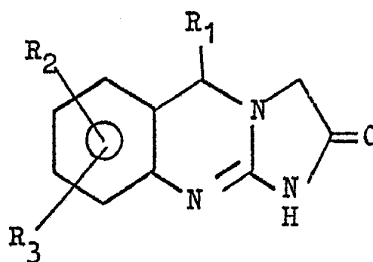


30 donde uno de los radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 es un átomo de azufre
y los otros dos radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 representan CH; R_1 y

1 R₂ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo fenilo o
un átomo de cloro o bien, unidos, R₁ y R₂ representan una
cadena alquilénica de 3 a 5 átomos de carbono y R₃ represen-
5 ta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos
de carbono y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamen-
te aceptables.

2. Descripción de la técnica anterior

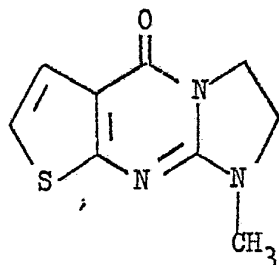
10 Antes de ahora se han citado en la literatura agentes
antitrombóticos con una estructura de imidazopirimidina. Por
ejemplo, W.N. Beverung y colaboradores, patente estadounidense
se 3.932.407, describen las 1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]
quinazolin-2-onas representadas por la fórmula:



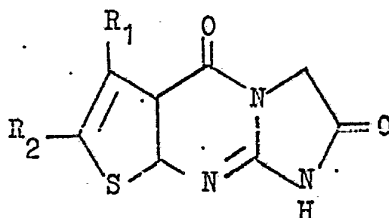
20 donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R₂
y R₃ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo o un átomo de halógeno. Sin embargo, estos com-
puestos no han resultado satisfactorios en uso clínico para
evitar la trombosis debido a sus efectos secundarios, tales
como actividad hipotensiva.

25 P. Blaskiewicz y colaboradores, patente alemana publi-
cada n° 2.411.273, describen los compuestos representados
por la fórmula:

30



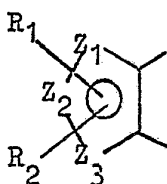
pero se les atribuye actividad anti-inflamatoria. Asimismo, C.F. Sauter y colaboradores, *Monatsh.Chem.*, 109, 53 (1978) describen los compuestos de fórmula:



donde R_1 y R_2 representan cada uno de ellos $-CH_3$ o bien, unidos, R_1 y R_2 representan $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, pero no se indica que los citados compuestos presenten actividad antiagregadora de las plaquetas de la sangre.

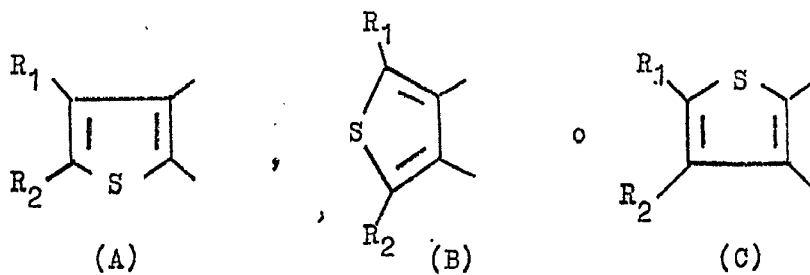
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la fórmula (I) anterior, la estructura parcial



incluye los tres tipos siguientes de anillos condensados, a saber:

1



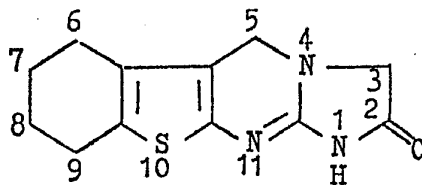
5

que son designados como tieno-[2,3-d]pirimidina (A), tieno-[3,4-d]pirimidina (B) o tieno-[3,2-d]pirimidina (C), respectivamente.

10

Cuando R₁ y R₂ unidos representan una cadena alquilénica, los compuestos de fórmula (I) son compuestos tetracíclicos. Por ejemplo, cuando R₁ y R₂ forman conjuntamente un grupo tetrametileno $-(CH_2)_4-$ en el caso de las tieno[2,3-d]pirimidinas (la estructura parcial (A) anterior), el compuesto puede ser representado por la fórmula:

15



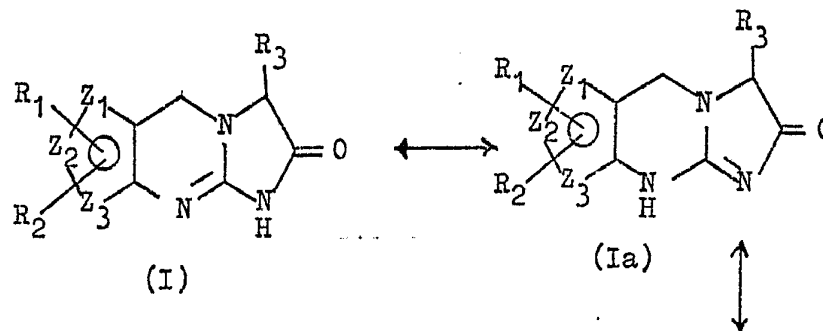
20

que es denominado como 1,2,3,5,6,7,8,9-octahidroimidazo [1,2-a] [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 8, descrito más adelante).

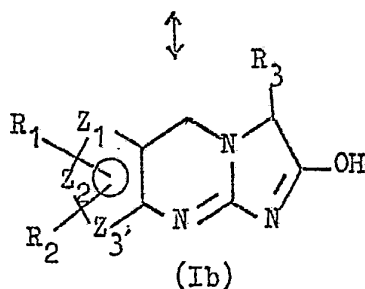
25

Los compuestos de esta invención representados por la fórmula (I) pueden presentarse en varias formas tautoméricas posibles, a saber:

30



1



5

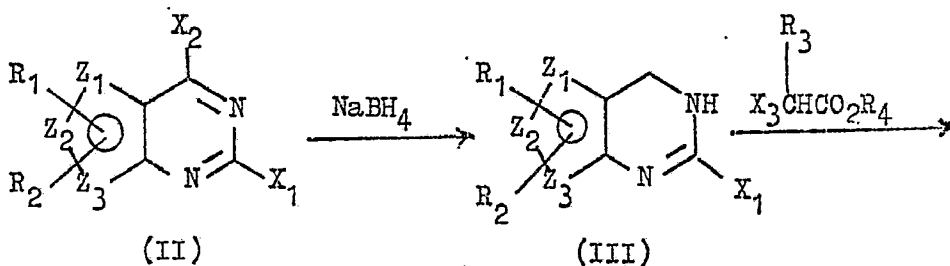
donde R_1, R_2, R_3, Z_1, Z_2 y Z_3 son los definidos anteriormente.

10

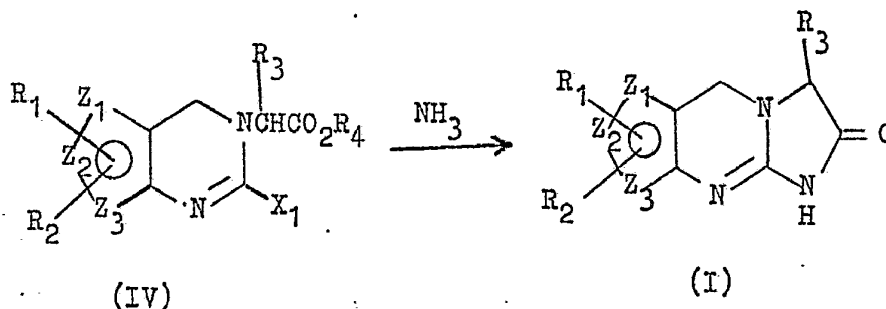
También debe observarse que todos los compuestos ópticamente activos e inactivos posibles están incluidos dentro de los compuestos de esta invención representados por la fórmula (I) anterior donde R es un grupo alquilo.

Los compuestos de esta invención representados por la fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15



20



25

donde Z_1, Z_2, Z_3, R_1, R_2 y R_3 son los definidos anteriormente y X_1, X_2 y X_3 representan cada uno de ellos un átomo de cloro o un átomo de bromo y R_4 representa un grupo alquilo inferior.

30

Como se observa en el esquema de reacción anterior, una 2,4-dihalo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one de fórmula (II) se reduce con un

1 borohidruro de metal alcalino como borohidruro sódico, boro-
hidruro de litio y similares, preferiblemente con borohidru-
ro sódico, en un disolvente orgánico inerte como metanol,
5 etanol, cloroformo, tetrahidrofurano acuoso o una mezcla de
los mismos, a una temperatura de unos 25 a unos 100°C, du-
rante un periodo de aproximadamente una hora a toda la noche
(alrededor de 16 horas) para dar una 2-halo-3,4-dihidrotieno-
pirimidina representada por la fórmula (III), con un alto
rendimiento. El compuesto resultante de fórmula (III) se
10 hace reaccionar después con un éster alquílico de un ácido
 α -haloalcanoico, v.g. bromoacetato de etilo, α -bromopropiona-
to de etilo y similares, en un disolvente orgánico inerte
como acetona, metil etil cetona y similares, en presencia de
un aceptor de ácido como carbonato potásico o carbonato só-
15 dico en polvo, en atmósfera de gas inerte, es decir, nitróge-
no o argon, mientras se calienta a una temperatura de unos
25 a 100°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, con
intensa agitación durante un periodo de 1 a 48 horas aproxi-
madamente, para dar una 2-halo-3- α -alcoxicarbonilalquil-3,4-
20 dihidrotienopirimidina representada por la fórmula (IV). El
compuesto resultante (IV) se calienta después con amoniaco
en un alcohol como metanol o etanol, a una temperatura de
unos 100 a 150°C, preferiblemente de 120 a 130°C, durante 2
a 16 horas aproximadamente, en un tubo sellado lleno de un
25 gas inerte, v.g. nitrógeno o argon, para obtener el compues-
to deseado de fórmula (I).

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos representados por la fórmula (I) pue-
den ser preparadas fácilmente por adición de un ácido no tó-
30 xico seleccionado a una solución metanólica del compuesto (I).

1 Son ejemplos adecuados de sales de adición de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables los hidrocloruros, hidrobromuros, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, fosfatos, sulfatos, fumaratos, maleatos, succinatos, tartratos, citratos, 5 y otras sales de ácidos no tóxicos que son corrientemente utilizadas en este campo.

La síntesis de los compuestos de esta invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos de síntesis. Salvo indicación en contrario, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares son en peso. 10

EJEMPLO DE SINTESIS 1

Preparación de 2-cloro-5,6-dimetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina (Compuesto 1A de Fórmula III)

15 A una solución de 4,66 g de 2,4-dicloro-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina en 150 ml de etanol-cloroformo (1:1 en volumen) se agregan lentamente y agitando 2,32 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas y el disolvente se separa a vacío. Al residuo sólido se agregan 50 ml de agua y la materia insoluble 20 se filtra, se lava con agua, se seca y se recristaliza en benceno para dar 2,05 g de 2-cloro-5,6-dimetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina, p.f. 170-172°C.

Análisis elemental para $C_8H_9ClN_2S$:

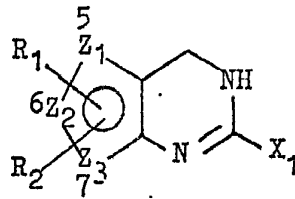
Calculado : C, 47,88; H, 4,52; N, 13,96

Encontrado: C, 47,73; H, 4,47; N, 13,88. 25

EJEMPLO DE SINTESIS 2

En la forma descrita en el Ejemplo 1 pero empleando cantidades equimoleculares de una 2,4-diclorotienopirimidina sustituida de fórmula (II) en lugar de la 2,4-dicloro-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina empleada en el Ejemplo 1, 30

1 se obtienen las siguientes 2-halo-3,4-dihidrotienopirimidinas sustituidas (Compuestos 2A a 17A) de fórmula (III). En
este ejemplo, la reacción se lleva a cabo a una temperatura
de 40 a 50°C para los Compuesto 5A, 7A, 8A, 15A y 17A, a
5 una temperatura de 50 a 60°C para el Compuesto 9A, a una
temperatura de 40-45°C para el Compuesto 16A y a la tempe-
ratura ambiente para los restantes compuestos.



(III)

15

20

25

30

Compuesto número	Z ₁	Z ₂	Z ₃	X ₁	R ₁	R ₂	P.f. (°C)*
2A	CH	CH	S	Cl	5-H	6-H	146-148 (desc.)
3A	CH	CH	S	Cl	5-H	6-CH ₃	130-140 [195-200 (desc.)]
4A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-H	156-159 (desc.)
5A	CH	CH	S	Cl	5-Cl	6-CH ₃	172-174 (desc.)
6A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-Cl	140-160 [227-230 (desc.)]
7A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₃ -		151-153 (desc.)
8A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₄ -		140-142 (desc.)
9A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₅ -		143-145 (desc.)
10A	CH	CH	S	Cl	5-C ₆ H ₅	6-H	147-148 (desc.)
11A	S	CH	CH	Cl	6-H	7-H	138-140 (desc.)
12A	S	CH	CH	Cl	6-CH ₃	7-H	120-125 [158-166 (desc.)]
13A	CH	S	CH	Cl	5-H	7-H	151-153
14A	CH	S	CH	Cl	5-CH ₃	7-H	168-171
15A	CH	CH	S	Cl	5-C ₂ H ₅	6-C ₃ H ₇	incierto
16A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₃ H ₇	incierto
17A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₅ H ₁₁	incierto

* En general, estos compuestos no presentan un punto de fusión o descomposición neto debido a que son inestables al calentarlos. Es decir, al calentar estos compuestos gradualmente se humedecen y después solidifican seguido de descomposición. La cifra entre corchetes significa el punto de descomposición después de la solidificación.

1	Compuesto número	Z ₁	Z ₂	Z ₃	X ₁	R ₁	R ₂
	2A	CH	CH	S	Cl	5-H	6-H
	3A	CH	CH	S	Cl	5-H	6-CH ₃
5	4A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-H
	5A	CH	CH	S	Cl	5-Cl	6-CH ₃
	6A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-Cl
	7A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₃ -	
	8A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₄ -	
10	9A	CH	CH	S	Cl	-(CH ₂) ₅ -	
	10A	CH	CH	S	Cl	5-C ₆ H ₅	6-H
	11A	S	CH	CH	Cl	6-H	7-H
	12A	S	CH	CH	Cl	6-CH ₃	7-H
	13A	CH	S	CH	Cl	5-H	7-H
15	14A	CH	S	CH	Cl	5-CH ₃	7-H
	15A	CH	CH	S	Cl	5-C ₂ H ₅	6-C ₃ H ₇
	16A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₃ H ₇
	17A	CH	CH	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₅ H ₁₁

* En general, estos compuestos no presentan un punto de fusión o descomposición al calentarlos. Es decir, al calentar estos compuestos gradualmente se produce la descomposición. La cifra entre corchetes significa el punto de descomposición.

25

30

Z_2	Z_3	X_1	R_1	R_2	P. f. (°C)*
I	S	Cl	5-H	6-H	146-148 (desc.)
I	S	Cl	5-H	6-CH ₃	130-140 [195-200 (desc.)]
I	S	Cl	5-CH ₃	6-H	156-159 (desc.)
I	S	Cl	5-Cl	6-CH ₃	172-174 (desc.)
I	S	Cl	5-CH ₃	6-Cl	140-160 [227-230 (desc.)]
I	S	Cl	-(CH ₂) ₃ -		151-153 (desc.)
I	S	Cl	-(CH ₂) ₄ -		140-142 (desc.)
I	S	Cl	-(CH ₂) ₅ -		143-145 (desc.)
I	S	Cl	5-C ₆ H ₅	6-H	147-148 (desc.)
I	CH	Cl	6-H	7-H	138-140 (desc.)
I	CH	Cl	6-CH ₃	7-H	120-125 [158-166 (desc.)]
	CH	Cl	5-H	7-H	151-153
	CH	Cl	5-CH ₃	7-H	168-171
I	S	Cl	5-C ₂ H ₅	6-C ₃ H ₇	incierto
I	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₃ H ₇	incierto
I	S	Cl	5-CH ₃	6-C ₅ H ₁₁	incierto

Estos no presentan un punto de fusión o descomposición neto debido a que son inestables; al calentar estos compuestos gradualmente se humedecen y después solidifican seguido de una descomposición. La cifra entre corchetes significa el punto de descomposición después de la solidificación.

EJEMPLO DE SINTESIS 3

Preparación de 6,7-dimetil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]tieno[2,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 1 de Fórmula I)

Se calienta a reflujo con agitación durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 6,0 g de 2-cloro-5,6-dimetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina, 5,52 g de bromoacetato de etilo y 12,5 g de carbonato potásico en polvo en 300 ml de metil etil cetona. Después de enfriar, la sal inorgánica insoluble se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío para dar un aceite crudo de 2-cloro-3-etoxicarbonilmetil-5,6-dimetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina. Debido a la inestabilidad del compuesto resultante, el aceite crudo se utiliza en la reacción subsiguiente.

Una mezcla del aceite crudo obtenido antes en 50 ml de una solución etanólica al 10 % de amoníaco se calienta en un tubo sellado a 120-130°C en un baño de aceite durante 5 horas. Después de enfriar, se filtran los cristales precipitados, se lavan con agua y se secan para dar 3,0 g de 6,7-dimetil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]tieno[2,3-d]pirimidin-2-ona. El hidrocioruro del compuesto resultante se prepara por reacción del compuesto libre con ácido clorhídrico en metanol en la forma habitual y tiene un punto de fusión de 249-255°C (con descomposición).

Análisis elemental para $C_{10}H_{12}ClN_3O$:

Calculado : C, 46,60; H, 4,69; N, 16,30

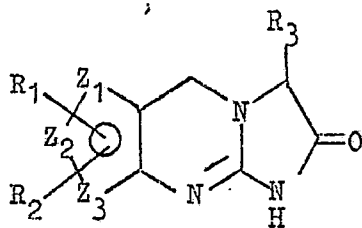
Encontrado: C, 46,66; H, 4,61; N, 16,29.

EJEMPLO DE SINTESIS 4

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 3 pero empleando una cantidad equimolecular de una 2-halo-3,4-dihidrotienopirimidina sustituida preparada en el Ejemplo 2 en

1 lugar de la 2-cloro-5,6-dimetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]piri-
midina (1A) empleada en el Ejemplo 3, se obtienen los si-
guientes compuestos (Compuestos 2 a 17) de fórmula (I).

5



10

15

20

25

30

Análisis elemental, valores encontrados (los valores calculados están entre paréntesis)

Compues to n.º	Z ₁	Z ₂	Z ₃	R ₁	R ₂	R ₃	P.f. (°C)*	Fórmula empírica	C	H	N
5	CH	CH	S	6-H	7-H	H	200 (desc.)	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	41,62 (41,83)	3,42 3,51	18,55 18,30
	CH	CH	S	6-H	7-CH ₃	H	233-235 (desc.)	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,17 (44,35)	4,08 4,14	17,39 17,24
	CH	CH	S	6-CH ₃	7-H	H	252-257 (desc.)	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS.1/2H ₂ O	42,69 (42,78)	3,98 4,38	16,77 16,63
10	CH	CH	S	6-Cl	7-CH ₃	H	241-243 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS.1/2H ₂ O	37,38 (37,64)	3,47 3,51	14,69 14,63
	CH	CH	S	6-CH ₃	7-Cl	H	226 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS	39,16 (38,86)	3,47 3,26	15,12 15,11
	CH	CH	S	-(CH ₂) ₃ -		H	250 (desc.)	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ OS	49,11 (48,98)	3,86 4,49	15,87 15,58
15	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		H	257-259 (desc.)	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ OS	50,87 (50,79)	4,93 4,97	14,93 14,81
	CH	CH	S	-(CH ₂) ₅ -		H	132-138 (desc.)	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ OS	52,43 (52,43)	5,35 5,42	14,38 14,11
	CH	CH	S	6-C ₆ H ₅	7-H	H	233-234 (desc.)	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ OS	54,79 (55,00)	4,22 3,96	14,02 13,74
20	S	CH	CH	7-H	8-H	H	>280	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	42,20 (41,83)	3,48 3,51	18,67 18,30
	S	CH	CH	7-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,10 (44,35)	4,46 4,14	17,12 17,24
	CH	S	CH	6-H	8-H	H	262-264 (desc.)	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	41,70 (41,83)	3,47 3,51	18,50 18,30
	CH	S	CH	6-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,49 (44,35)	4,17 4,14	17,74 17,24
25	CH	CH	S	6-C ₂ H ₅	7-C ₃ H ₇	H	214-216 (desc.)	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₃ OS	51,67 (52,08)	5,96 6,05	14,03 14,02
	CH	CH	S	6-CH ₃	7-C ₃ H ₇	H	209-212 (desc.)	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ OS	50,88 (50,43)	5,69 5,64	14,51 14,70
	CH	CH	S	6-CH ₃	7-C ₅ H ₁₁	H	206-208 (desc.)	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ OS	53,39 (53,58)	6,30 6,42	13,63 13,39
	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	240-245 (desc.)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₃ OS	52,43 (52,24)	5,42 5,51	14,11 14,02
30	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	220-225 (desc.)	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ OS	53,92 (53,81)	5,82 5,91	13,48 13,24

1

	Compues to núm.	Z ₁	Z ₂	Z ₃	R ₁	R ₂	R ₃	P. f. (°C) *	Fórmula e
5	2	CH	CH	S	6-H	7-H	H	200 (desc.)	C ₈ H ₈ Cl
	3	CH	CH	S	6-H	7-CH ₃	H	233-235 (desc.)	C ₉ H ₁₀ C
	4	CH	CH	S	6-CH ₃	7-H	H	252-257 (desc.)	C ₉ H ₁₀ C
10	5	CH	CH	S	6-Cl	7-CH ₃	H	241-243 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl
	6	CH	CH	S	6-CH ₃	7-Cl	H	220 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl
	7	CH	CH	S	-(CH ₂) ₃ -		H	250 (desc.)	C ₁₁ H ₁₂
	8	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		H	257-259 (desc.)	C ₁₂ H ₁₄
15	9	CH	CH	S	-(CH ₂) ₅ -		H	132-138 (desc.)	C ₁₄ H ₁₆
	10	CH	CH	S	6-C ₆ H ₅	7-H	H	233-234 (desc.)	C ₁₄ H ₁₂
	11	S	CH	CH	7-H	8-H	H	>280	C ₈ H ₈ Cl
20	12	S	CH	CH	7-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ C
	13	CH	S	CH	6-H	8-H	H	262-264 (desc.)	C ₈ H ₈ Cl
	14	CH	S	CH	6-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ C
25	15	CH	CH	S	6-C ₂ H ₅	7-C ₃ H ₇	H	214-216 (desc.)	C ₁₃ H ₁₈
	16	CH	CH	S	6-CH ₃	7-C ₃ H ₇	H	209-212 (desc.)	C ₁₂ H ₁₆
	17	CH	CH	S	6-CH ₃	7-C ₅ H ₁₁	H	206-208 (desc.)	C ₁₄ H ₂₀
	18	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	240-245 (desc.)	C ₁₃ H ₁₅
30	19	CH	CH	S	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	220-225 (desc.)	C ₁₄ H ₁₈

Análisis elemental, valores encontrados (los valores calculados están entre paréntesis)

R ₁	R ₂	R ₃	P. f. (°C)*	Fórmula empírica	C	H	N
6-H	7-H	H	200 (desc.)	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	41,62 (41,83)	3,42 3,51	18,55 18,30
6-H	7-CH ₃	H	233-235 (desc.)	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,17 (44,35)	4,08 4,14	17,39 17,24
6-CH ₃	7-H	H	252-257 (desc.)	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS.1/2H ₂ O	42,69 (42,78)	3,98 4,38	16,77 16,63
6-Cl	7-CH ₃	H	241-243 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS.1/2H ₂ O	37,38 (37,64)	3,47 3,51	14,69 14,63
6-CH ₃	7-Cl	H	226 (desc.)	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS	39,16 (38,86)	3,47 3,26	15,12 15,11
	-(CH ₂) ₃ -	H	250 (desc.)	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ OS	49,11 (48,98)	3,86 4,49	15,87 15,58
	-(CH ₂) ₄ -	H	257-259 (desc.)	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ OS	50,87 (50,79)	4,93 4,97	14,93 14,81
	-(CH ₂) ₅ -	H	132-138 (desc.)	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ OS	52,43 (52,43)	5,35 5,42	14,38 14,11
6-C ₆ H ₅	7-H	H	233-234 (desc.)	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ OS	54,79 (55,00)	4,22 3,96	14,02 13,74
7-H	8-H	H	>280	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	42,20 (41,83)	3,48 3,51	18,67 18,30
7-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,10 (44,35)	4,46 4,14	17,12 17,24
6-H	8-H	H	262-264 (desc.)	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	41,70 (41,83)	3,47 3,51	18,50 18,30
6-CH ₃	8-H	H	>280	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ OS	44,49 (44,35)	4,17 4,14	17,74 17,24
6-C ₂ H ₅	7-C ₃ H ₇	H	214-216 (desc.)	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₃ OS	51,67 (52,08)	5,96 6,05	14,03 14,02
6-CH ₃	7-C ₃ H ₇	H	209-212 (desc.)	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ OS	50,88 (50,43)	5,69 5,64	14,51 14,70
6-CH ₃	7-C ₅ H ₁₁	H	206-208 (desc.)	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ OS	53,39 (53,58)	6,30 6,42	13,63 13,39
	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	240-245 (desc.)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₃ OS	52,43 (52,24)	5,42 5,51	14,11 14,02
	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	220-225 (desc.)	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ OS	53,92 (53,81)	5,82 5,91	13,48 13,24

1 Se ha hallado que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear de todos los compuestos concuerda con la estructura química atribuida.

5 Los compuestos de esta invención presentan propiedades únicas como agentes antiagregadores de las plaquetas de la sangre. Estos compuestos son útiles en la prevención de la trombosis intravascular, prevención de la trombosis coronaria, prevención de los episodios isquémicos transitorios, prevención de la trombosis de plaquetas en el uso de dispositivos de prótesis (válvulas cardiacas artificiales, etc) y otras complicaciones trombóticas incluida la trombocangitis obliterante, etc.

10 Como se ha indicado en los antecedentes de esta invención, las imidazo[2,1-b]quinazolininas opcionalmente sustituidas, descritas por Beverung y colaboradores, ejercen una potente actividad hipotensiva que constituye un efecto secundario indeseable en la terapia antitrombótica. Por otra parte, los compuestos de esta invención no ejercen ninguna actividad hipotensiva y su actividad antiagregadora de las plaquetas de la sangre es más potente que la de las imidazo
15 [2,1-b]quinazolininas.

EJEMPLO

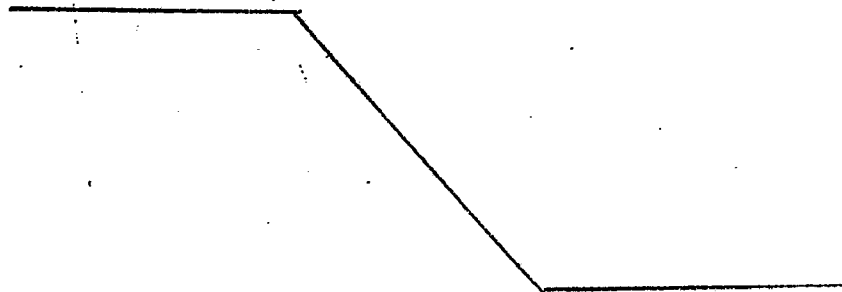
20 Para determinar la actividad in vitro de los diversos compuestos como inhibidores de la agregación de plaquetas inducida por adenosin-difosfato (ADP) y colágeno (Col), se
25 utilizó el método del agregómetro de Born [G.V. Born, Nature, 194, 927 (1962)]. El plasma rico en plaquetas (PRP) se separa por centrifugación de sangre de rata citrada (0,313 %).

30 Se agrega una solución metanólica del compuesto a ensayar al PRP, después se induce la agregación por adición a

1 la mezcla de una solución de ADP que contiene CaCl_2 o una
suspensión de colágeno preparada por el método descrito
por Ashida y colaboradores [S. Ashida e Y. Abiko, *Thromb.*
5 *Diath. Haemorrh.*, 30, 528 (1975)] y se determina la densidad
óptica de la mezcla resultante. El control se realiza agre-
gando metanol en lugar de la solución metanólica citada del
compuesto a ensayar y también se determina la densidad óptica
10 de la mezcla resultante que presenta una agregación del 100%.
Se traza una curva de respuesta a la dosis a partir de los
resultados así obtenidos y se calcula la concentración efec-
tiva que produce una inhibición del 50 % (CE_{50}).

Se mide la presión sanguínea de la rata normal al cabo
de 5-6 horas después de la administración oral de una dosis
de 50 mg/kg.

15 El compuesto más preferido de los citados por Beverung
y colaboradores, 6-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]qui-
nazolin-2-ona (BL-3459), fué analizado al mismo tiempo para
determinar su actividad biológica. La Tabla I es ilustrativa
de la actividad antiagregadora de plaquetas de la sangre e
20 hipotensiva de algunas de las realizaciones preferidas de
esta invención y del compuesto BL-3459.



30

TABLA I

Inhibición de la agregación de plaquetas

Compues- to n°	in vitro (CE ₅₀)		ex vivo*	Presión sanguínea
	Col (µM)	ADP (µM)	% de inhibición a 50 mg/kg (p.o.) en la rata	% de reducción a 50 mg/kg (p.o.) en la rata
1	1	5	84	5 ± 3
4	15	19		
6	1,9	4,2	24	
8	0,1	5	57	8 ± 2
9	15	20		
11	10	85		
14	3,5	17	32	
15	2,2	3	90	
16	0,08	0,58	60	
17	0,19	2		
18	0,60	48		
BL-3459	0,8	5	57	35 ± 3

* ex vivo:

Se recogen muestras de sangre 2 horas después de la administración oral del compuesto a ensayar o del vehículo solo.

Se obtienen plasmas ricos en plaquetas por centrifugación de la sangre. La agregación de plaquetas se induce por adición de una suspensión de colágeno al plasma rico en plaquetas y se compara con la observada con el plasma rico en plaquetas de las ratas de control que han recibido el vehículo solamente.

Una dosis adecuada para administración oral puede oscilar aproximadamente entre 0,5 y 30 mg/kg, en dosis individuales o múltiples, junto con un vehículo o diluyente apropiado farmacéuticamente aceptable, en forma de tableta, cápsula o

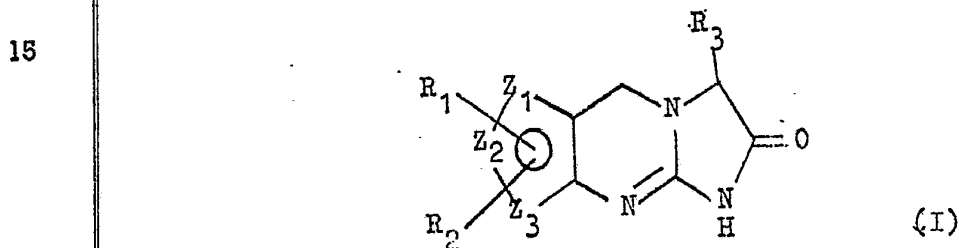
1 polvo, a voluntad. La dosis preferida de los compuestos de esta invención para el hombre adulto está comprendida aproximadamente entre 10 y 200 mg/día.

5 Aunque la invención ha sido descrita con detalle haciendo referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente al experto en este campo que pueden introducirse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

10 En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación 1, 2, 3, 5-tetrahidroimidazotienopirimidin -2- onas de fórmula (I)

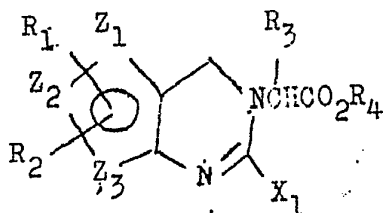


20 donde uno de los radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 es un átomo de azufre y los otros dos radicales Z_1 , Z_2 o Z_3 representan Ch; R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo fenilo, un átomo de cloro o bien, unidos, R_1 y R_2 representan una cadena alquilénica de 3 a 5 átomos de carbono y R_3

25 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV

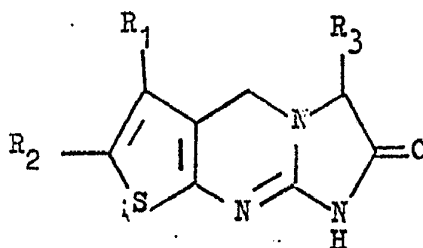
30

- - - - -



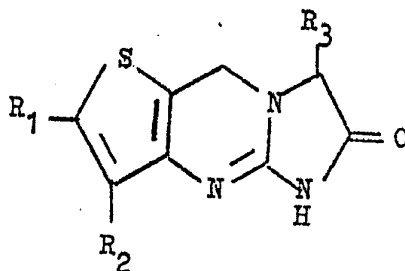
1
5
donde R₄ representa un grupo alquilo inferior, X₁ es un átomo de cloro o de bromo y los restantes símbolos tienen los significados dados anteriormente, con amoniaco, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.

10
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es



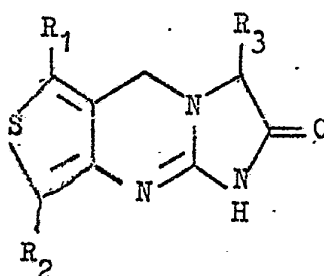
15
20
donde R₁ y R₂ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de cloro o bien, unidos, R₁ y R₂ representan una cadena alquilénica de 3 a 5 átomos de carbono, y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es



1 donde R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un átomo de hi
drógeno, un grupo alquilo o bien, unidos, R_1 y R_2 represen
5 tan una cadena alquilénica de 3 a 5 átomos de carbono y R_3
representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
5 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácidos farma
céuticamente aceptables.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto de fórmula (I) es



15 donde R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un átomo de hi
drógeno o un grupo alquilo y R_3 representa un átomo de hi
drógeno o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y
sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20 5.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R_1 y R_2 unidos representan un grupo tetrametileno
(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), R_3 es un átomo de hidrógeno y la sal es el
hidrocloruro.

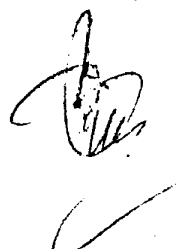
25 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un grupo metilo
y la sal es el hidrocloruro.

7.- 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 1, 2, 3, 5 TETRAHI
DROHIMIDAZOTIENOPYRIMIDIN -2- ONAS.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas
mecanografiadas.

5 Madrid, 9 Agosto 1979
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.



10

15

20

25

30