

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 829**

51 Int. Cl.:
C07D 475/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2005 E 05823799 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 1819706**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados condensados de piperazin-2-ona, así como productos intermedios del procedimiento**

30 Prioridad:

02.12.2004 DE 102004058337

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.02.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**DURAN, ADIL y
LINZ, GUENTER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

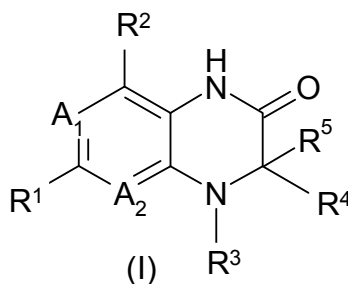
ES 2 395 829 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados condensados de piperazin-2-ona, así como productos intermedios del procedimiento

5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados condensados de piperazin-2-ona de fórmula general (I)



10 en la cual los radicales R¹ hasta R⁵ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, en especial a un procedimiento para preparar derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona.

15 Antecedentes de la invención

En el estado de la técnica se conocen derivados de pteridinona como sustancias activas con acción antiproliferativa. El documento WO 03/020722 describe el empleo de derivados de dihidropteridinona para tratar enfermedades tumorales, y procedimientos para su preparación.

20 Los derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona de fórmula (I) constituyen importantes productos intermedios en la síntesis de estas sustancias activas. Hasta ahora, para prepararlos se han aplicado a nitrocompuestos de fórmula (II) descrita más adelante, métodos de reducción que conducían a mezclas de productos fuertemente coloreadas, y que hacían necesarios costosos pasos de elaboración y de purificación.

25 El documento WO 96/36597 describe la hidrogenación catalítica de nitrocompuestos por medio de catalizadores de metal noble con adición de un compuesto de vanadio, siendo publicados como productos finales aminas libres, pero no lactamas.

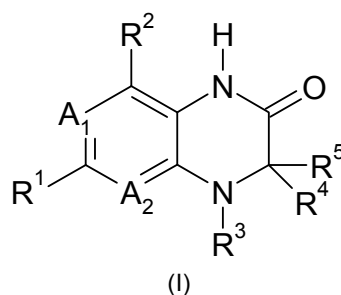
30 TenBrink et al., (J. Med. Chem. 37, 1994, 758-768) da a conocer la síntesis de diferentes quinoxalinamidas mediante reducción de grupos nitro ligados a anillos de benceno, la cual es seguida por una ciclación del anillo.

Es misión de la presente invención ofrecer un procedimiento mejorado para preparar compuestos de fórmula (I), en especial derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin--6-ona.

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención resuelve la misión antes mencionada a través del procedimiento de síntesis para compuestos de fórmula (I) que se describe a continuación.

40 Es objeto de la invención, por tanto, un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I



45 en la cual R¹ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo, para-toluensulfonilo, CH₃S(=O)- y fenilS(=O)-,

R² significa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R³ significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ y arilo C₆-C₁₄, eventualmente sustituidos, o

5 un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, policicloalquilo C₇-C₁₂, policicloalquenilo C₇-C₁₂, espiro-cicloalquilo C₅-C₁₂ eventualmente sustituidos y/o puenteados, y heterociclo-alquilo C₃-C₁₂ saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos, eventualmente sustituido y/o puenteado,

R⁴, R⁵, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido, o

R⁴ y R⁵ significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos, o

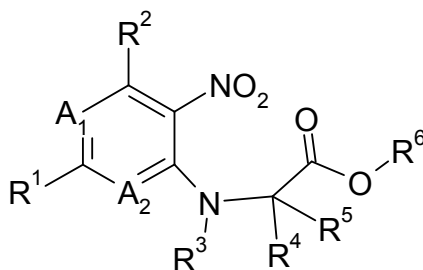
10 R⁴ y R³ o R⁵ y R³ significan juntos un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo,

y

A₁ y A₂ significan -N=,

en el cual un compuesto de fórmula II

15



(II)

20 en la cual

R¹-R⁵ y A₁, A₂ tienen el significado que se ha indicado y

R⁶ significa alquilo C₁-C₄,

a) es hidrogenado con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, y

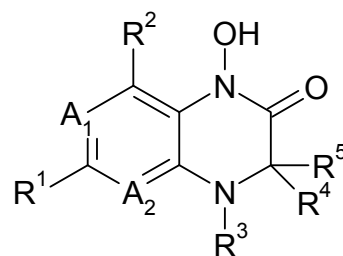
b) se le añade un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio,

25 pudiendo efectuarse los pasos a) y b) simultánea o sucesivamente.

Se prefiere un procedimiento en el cual la hidrogenación del compuesto de fórmula II se realiza directamente en presencia del catalizador de hidrogenación y del compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio, para proporcionar el compuesto de fórmula I.

30

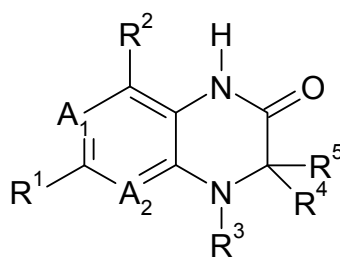
Se prefiere de manera especial un procedimiento en el cual, tras el primer paso de hidrogenación a) se obtiene primeramente el producto intermedio de fórmula III, que eventualmente puede ser aislado,



(III)

35

y a continuación se continúa la reducción en presencia de un catalizador de hidrogenación y de un compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio, para proporcionar un compuesto de fórmula I



(I)

5 Se prefiere también un procedimiento en el cual el catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo compuesto por rodio, rutenio, iridio, platino, paladio y níquel, preferiblemente platino, paladio y níquel-Raney. El platino es especialmente preferido. Se puede emplear platino en forma metálica o en forma oxidada como óxido de platino, sobre soportes tales como, por ejemplo, carbón activo, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de bario, dióxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de hierro, óxido de plomo, sulfato de plomo o carbonato de plomo, y eventualmente dotado adicionalmente de azufre o de plomo. El material de soporte preferido es el carbón activo, el dióxido de silicio, o el óxido de aluminio.

10 Compuestos de cobre preferidos son aquellos compuestos en los cuales el cobre toma los estados de oxidación I o II, por ejemplo los halogenuros de cobre tales como, por ejemplo, CuCl, CuCl₂, CuBr, CuBr₂, CuI o CuSO₄. Son compuestos de hierro preferidos aquellos compuestos en los cuales el hierro toma los estados de oxidación II o III, por ejemplo los halogenuros de hierro tales como, por ejemplo, FeCl₂, FeCl₃, FeBr₂, FeBr₃, FeF₂ u otros compuestos de hierro tales como, por ejemplo, FeSO₄, FePO₄ o Fe(acac)₂.

15 Son compuestos de vanadio preferidos aquellos compuestos en los cuales el vanadio toma los estados de oxidación 0, II, III, IV o V, por ejemplo compuestos inorgánicos u orgánicos, o complejos, tales como por ejemplo V₂O₃, V₂O₅, V₂O₄, Na₄VO₄, NaVO₃, NH₄VO₃, VOCl₂, VOCl₃, VOSO₄, VCl₂, VCl₃, oxobis(1-fenil-1,3-utandionato) de vanadio, oxotriisopropóxido de vanadio, acetilacetato de vanadio(III) [V(acac)₃], o bien oxiacetilacetato de vanadio(IV) [VO(acac)₂]. Se prefiere especialmente oxiacetilacetato de vanadio(IV) [VO(acac)₂].

20 El compuesto de cobre, de hierro o de vanadio puede ser empleado, a elección, o bien directamente al comienzo de la hidrogenación, o bien una vez formado el intermedio de fórmula (III).

25 Se prefiere también un procedimiento en el cual la cantidad de catalizador de hidrogenación añadido se sitúa entre 0,1 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.

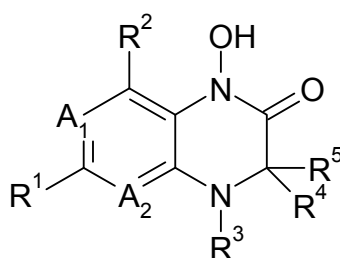
30 Se prefiere también un procedimiento en el cual la cantidad de compuesto de cobre, de hierro o de vanadio empleado se sitúa entre 0,01 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.

35 Se prefiere también un procedimiento en el cual la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo compuesto por disolventes apróticos dipolares, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido o sulfolano; alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, los distintos alcoholes isómeros del butano y del pentano; éteres, por ejemplo dietiléter, metil-*t*-butiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano; ésteres, por ejemplo acetato de etilo, acetato de 2-propilo, o acetato de 1-butilo; cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido acético; disolventes apolares, por ejemplo tolueno, xileno, ciclohexano o metilciclohexano, así como acetonitrilo, cloruro de metileno y agua. Los disolventes pueden emplearse también como mezclas.

40 Se prefiere también un procedimiento en el cual la temperatura de reacción se sitúa entre 0°C y 150°C, preferiblemente entre 20°C y 100°C.

45 Se prefiere también un procedimiento en el cual la presión de hidrógeno asciende a un valor de 1 bar a 100 bares.

Es otro objeto de la invención un compuesto de fórmula (III)



4

(III)

en la cual R¹ hasta R⁵ pueden tener el significado que se ha indicado.

5 Son compuestos de fórmula (III) preferidos aquellos en los cuales A₁ y A₂ significan –N=.

La elaboración de las reacciones se efectúa según métodos habituales, por ejemplo a través de pasos de purificación por extracción, o a través de procedimientos de precipitación y cristalización.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales, diastereómeros o racematos, en forma de los tautómeros, y en forma de las bases libres o de las correspondientes sales de adición con ácidos, tales como por ejemplo las sales de adición con hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metansulfónico.

15 Se designan como grupos alquilo y como grupos alquilo que son componentes de otros radicales, grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente con 1-6 átomos de carbono, y de manera especialmente preferente con 1-4 átomos de carbono. Se mencionarán, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Si no se indica lo contrario, las denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo, antes mencionadas, comprenden todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo comprende los dos radicales isómeros *n*-propilo e iso-propilo, la denominación butilo comprende *n*-butilo, iso-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo, la denominación pentilo comprende isopentilo, neopentilo, etc.

25 Eventualmente, en los grupos alquilo antes mencionados uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con fluoro. Eventualmente pueden haber sido reemplazados también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

30 Se designan como puentes de alquilo, en tanto no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo puentes de etileno, propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo. Se prefieren especialmente puentes de etileno, propileno y butileno. Eventualmente, en los puentes de alquilo mencionados 1 a 2 átomos de C pueden haber sido reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

35 Se consideran grupos alqueno (también si son componentes de otros radicales) grupos alqueno ramificados y sin ramificar, con 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono, y de manera especialmente preferente 2 - 3 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace doble. Se mencionarán a modo de ejemplo: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Si no se indica otra cosa, las denominaciones propenilo, butenilo, etc., antes mencionadas comprenden todas las formas isómeras. Por ejemplo, la denominación butenilo comprende 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo y 1-etil-1-etenilo.

45 Eventualmente, en los grupos alqueno antes mencionados, si no se describe otra cosa, uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alqueno pueden estar sustituidos con átomos del halógeno flúor. Eventualmente, también pueden haber sido reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno.

50 Se designan como grupos alquino (también si son componentes de otros radicales) grupos alquino ramificados y sin ramificar, con 2 a 12 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., preferiblemente etinilo o propinilo.

55 Eventualmente, en los grupos alquino antes mencionados, si no se describe otra cosa, uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquino pueden estar sustituidos con fluoro. Eventualmente, también pueden haber sido reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquino.

60 El término arilo representa un sistema anular aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, preferiblemente fenilo, que por ejemplo puede llevar, si no se describe otra cosa, uno o varios de los sustituyentes que se mencionan a continuación: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, de manera especialmente preferente metilo o etilo, -O-(alquilo C₁-C₃), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO- (alquilo C₁-C₄), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -CONH₂.

65 Se designan como radicales cicloalquilo los radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo portar eventualmente cada uno de los radicales cicloalquilo antes mencionados, además, uno o

varios sustituyentes, por ejemplo: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃ o halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, de manera especialmente preferente metilo o etilo, -O-(alquilo C₁-C₃), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), preferiblemente -COO-metilo ó -COO-etilo o -CONH₂. Son sustituyentes especialmente preferidos para los radicales cicloalquilo los =O, OH, metilo o F.

Se designan como radicales cicloalquilo los radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono, que tengan al menos un enlace doble, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, preferiblemente ciclopropenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, pudiendo portar eventualmente cada uno de los radicales cicloalqueno antes mencionados, además, uno o varios sustituyentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno enlazado a través de un enlace doble.

Se mencionarán como radicales heterocicloalquilo, en tanto que en las definiciones no se describa otra cosa, heterociclos de 3 a 12 miembros, preferiblemente heterociclos saturados o insaturados de 5, 6 ó 7 miembros, que pueden contener como heteroátomos nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, preferiblemente morfolina, pirrolidina, piperidina o piperazina, pudiendo llevar eventualmente sustituyentes el heterociclo, por ejemplo alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, etilo o propilo.

Se designan como radicales policicloalquilo los radicales cicloalquilo bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos, eventualmente sustituidos, por ejemplo pinano, 2,2,2-octano, 2,2,1-heptano o adamantano. Se designan como radicales policicloalqueno los radicales cicloalqueno bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos de 8 miembros, eventualmente puenteados y/o sustituidos, preferiblemente radicales bicicloalqueno o tricicloalqueno, siempre que tengan al menos un doble enlace, por ejemplo norborneno.

Se designan como radicales espiroalquilo los radicales alquilo C₅-C₁₂ espirocíclicos eventualmente sustituidos.

Se designan como halógeno, en general, fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente fluoro, cloro o bromo, de manera especialmente preferente cloro.

El sustituyente R¹ puede significar un radical seleccionado del grupo compuesto por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo y para-toluensulfonilo, preferiblemente cloro.

El sustituyente R² puede significar hidrógeno o alquilo C₁-C₃, preferiblemente hidrógeno.

El sustituyente R³ puede significar hidrógeno,
o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, y arilo C₆-C₁₄, preferiblemente fenilo, eventualmente sustituidos,
o un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃-C₁₂, preferiblemente ciclopentilo, cicloalqueno C₃-C₁₂, policicloalquilo C₇-C₁₂, policicloalqueno C₇-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₂ y heterocicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos, eventualmente sustituidos y/o puenteados.

Los sustituyentes R⁴, R⁵ son iguales o diferentes, y pueden significar hidrógeno
o alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido,
o R⁴ y R⁵ significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos,
o R⁴ y R³ o R⁵ y R³ significan juntos un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo.

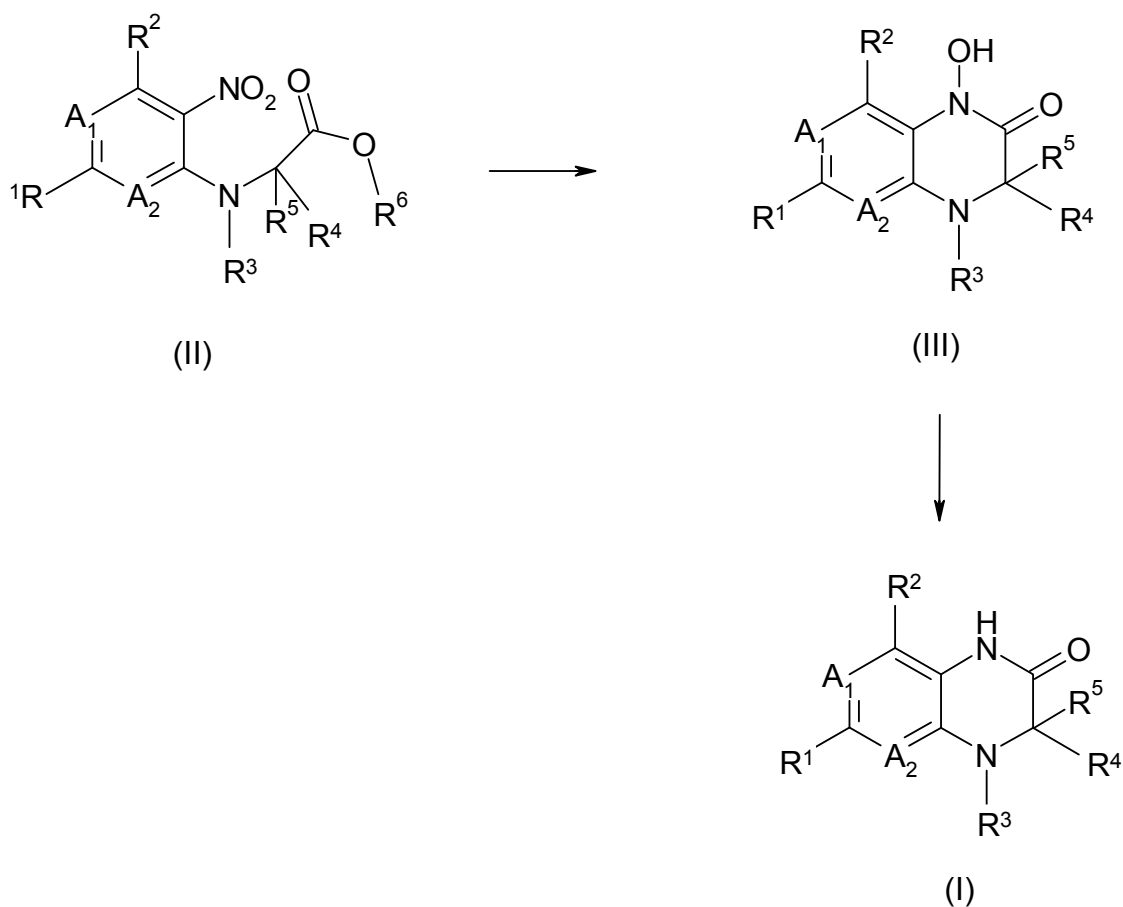
A₁ y A₂ pueden significar -N=.

R⁶ puede significar un alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo.

La preparación del compuesto de fórmula (II) puede realizarse según métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo de manera análoga a la síntesis descrita en el documento WO 03/020722.

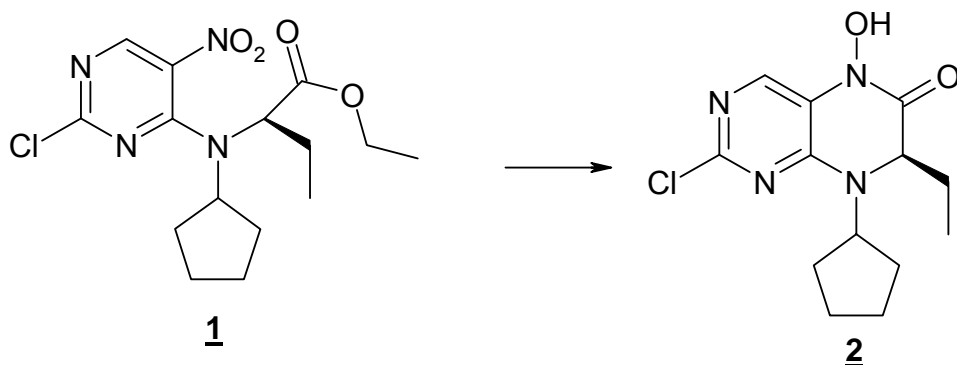
Se pueden sintetizar los compuestos de fórmula general (I), entre otras posibilidades, de manera análoga a los siguientes ejemplos de síntesis. En cualquier caso, estos ejemplos han de ser entendidos sólo como modos de proceder ilustrativos, que tienen la finalidad de explicar en mayor medida la invención, pero sin limitarla a sus objetos. La síntesis general está representada en el Esquema (1).

Esquema 1



Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-5-hidroxi-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

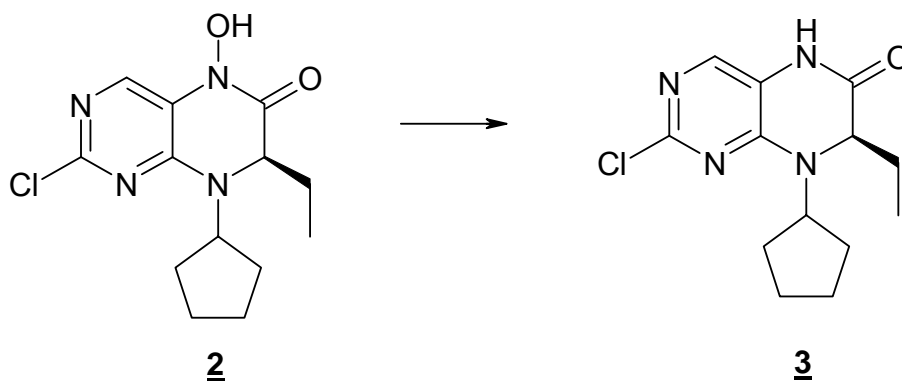
5



10 Se disuelven 30 g (84,2 mmol) de **1** en 300 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 3 g de Pt/C (al 5%). Se hidrogena la mezcla de reacción, durante 5 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se separa por filtración el catalizador, y se lava con aprox. 30 ml de tetrahidrofurano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 25,6 g de producto **2** como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 11,05 (s ancho 1H); 7,85 (s 1H); 4,47-4,45 (dd 1H); 4,16-4,08 (t 1H); 1,95-1,67 (m 10H); 0,80-0,73 (t 3H)

15 **Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona**



Se disuelven 5,22 g (17,6 mmol) de **2** en 55 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 520 mg de Pt/C (al 5%) y 250 mg de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción, durante 6 horas, a 20°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se separa por filtración el catalizador, y se lava con aprox. 15 ml de tetrahidrofurano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 5,0 g de producto **3** como un polvo amarillo.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 11,82 (s ancho 1H); 7,57 (s 1H); 4,24-4,21 (dd 1H); 4,17-4,08 (m 1H); 1,97-1,48 (m 10H); 0,80-0,77 (t 3H).

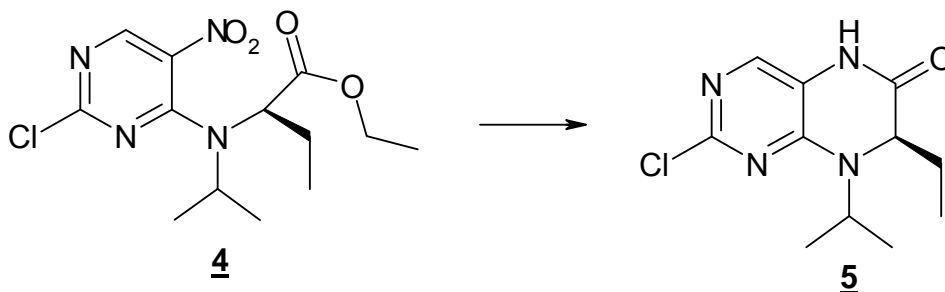
Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

Se añaden 70 g de Pt/C (al 5%) a una disolución de 700 g (1,96 mol) de **1** en 700 ml de tetrahidrofurano. Se hidrogena la mezcla de reacción durante 2,5 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se detiene la absorción de hidrógeno. Se abre el autoclave y se añaden 35 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 2,5 horas más, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se filtra, y se lava con tetrahidrofurano el residuo. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 2,75 L de acetona y se precipita mediante la adición de una cantidad igual de agua desmineralizada. Se separa el sólido en un filtro con succión, y se lava con una mezcla de acetona y agua (1:1) y a continuación con *t*-butilmetiléter. Después de secar se obtienen 551 g de producto **3**.

Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

Se disuelven 30 g (84 mmol) de **1** en 300 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 3 g de Pt/C (al 5%) y 1,5 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 24 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se completa la transformación. Se filtra, se lava el residuo con tetrahidrofurano, y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 118 ml de acetona y se precipita mediante la adición de una cantidad igual de agua desmineralizada. Se separa por filtración el sólido, y se lava con una mezcla de acetona y agua (1:1) y a continuación con *t*-butilmetiléter. Después de secar se obtienen 18 g de producto **3**.

Síntesis de (7R)-2-cloro-7-etil-8-isopropil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona



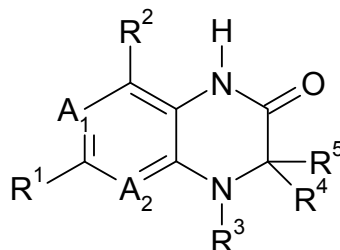
Se disuelven 10 g (316 mmol) de **4** en 800 ml de tetrahidrofurano y 200 ml de isopropanol. Se añaden 10 g de Pt/C (al 5%) y 5 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 24 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se completa la transformación. Se filtra, y se concentra el filtrado por evaporación hasta que comienza la cristalización. Se añaden 150 ml de isopropanol, y se calienta la suspensión a 70-80°C hasta disolución completa. Tras la adición de 600 ml de agua desmineralizada se hace cristalizar el producto. Se filtra con succión y se lava con agua desmineralizada. Después de secar se obtienen 68 g de producto **5**.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 10,81 (s ancho 1H); 7,56 (s 1H); 4,37-4,24 (m 2H); 1,89-1,65 (m 2H); 1,34-1,31 (m 6H); 0,80-0,73 (t 3H)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I

5



(I)

10 en la cual

R^1 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo, para-toluensulfonilo, $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})-$ y fenil $\text{S}(=\text{O})-$,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

15 R^3 significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} y arilo C_6-C_{14} , eventualmente sustituidos, o bien un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , policicloalquilo C_7-C_{12} , policicloalquenilo C_7-C_{12} , espirocicloalquilo C_5-C_{12} , eventualmente sustituidos y/o puenteados, y heterociclo-alquilo C_3-C_{12} saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos,

R^4 , R^5 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido, o

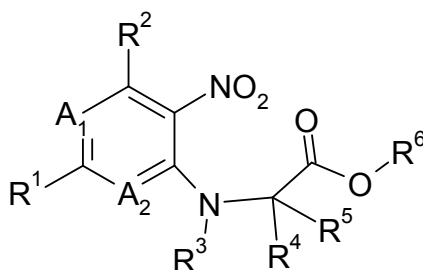
20 R^4 y R^5 significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos, o

R^4 y R^3 o R^5 y R^3 significan juntos un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo,

y

A_1 y A_2 significan $-\text{N}=\text{}$,

25 caracterizado porque un compuesto de fórmula II



(II)

30

en la cual

R^1 hasta R^5 , A_1 y A_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

R^6 significa alquilo C_1-C_4 ,

35 a) es hidrogenado con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, y

b) se le añade un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio, pudiendo efectuarse los pasos a) y b) simultánea o sucesivamente.

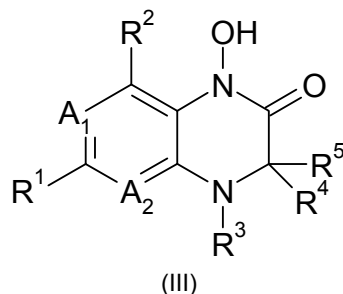
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de cobre.

40 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de hierro.

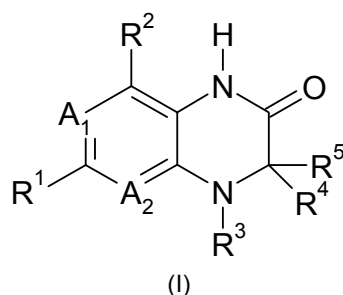
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de vanadio.

45 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los pasos a) y b) se efectúan sucesivamente.

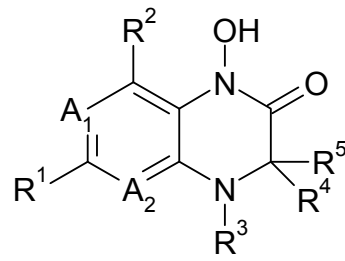
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque, tras el primer paso a) se obtiene primeramente el producto intermedio de fórmula III, que eventualmente puede ser aislado,



- 5 y porque tras el subsiguiente paso b) se obtiene un compuesto de fórmula I.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los pasos a) y b) se efectúan simultáneamente.
- 10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo compuesto por rodio, rutenio, iridio, platino, paladio y níquel.
- 15 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la cantidad de catalizador de hidrogenación añadido se sitúa entre 0,1 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.
- 20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la cantidad de compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio añadido se sitúa entre 0,01 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.
- 25 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados del grupo compuesto por disolventes apróticos dipolares, alcoholes, éteres, ésteres, ácidos carboxílicos, disolventes apolares, acetonitrilo, cloruro de metileno y agua.
- 30 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la temperatura de reacción se sitúa entre 0°C y 150°C.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la presión de hidrógeno asciende a un valor de 1 bar a 100 bares.
14. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I



35 en la cual
 R¹ hasta R⁵, y A₁ y A₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
 40 caracterizado porque se hidrogena un compuesto de fórmula III



(III)

- en la cual
R¹ hasta R⁵, y A₁ y A₂, tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
5 con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y de un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio.