

AÑO

Expediente núm.

245281



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.** **245281**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

« Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas ».

PATENTE DE INVENCION

CIBA/ Case.3914/1+2.

245281



Memoria Descriptiva

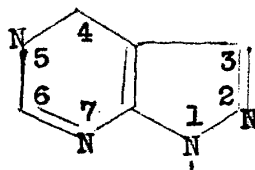
sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas"

Solicitante:

C I B A Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es la
obtención de pirazolo[3,4-d]pirimidinas sustituidas
en un átomo de C por el resto p-aminobenzolsulfonamídico
con el núcleo de la fórmula





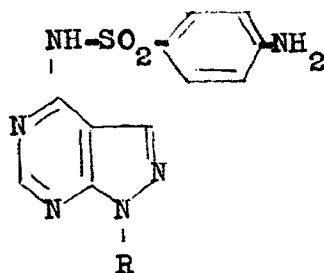
y de sus sales, tales como las sales de los metales alcalinos o alcalino-terrosos.

- Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos en el núcleo pirazolopirimidínico, así, por ejemplo, especialmente en la posición 1 ó 2, por restos arílicos, tal como , por ejemplo, restos naftílicos o fenílicos que , a su vez, pueden tener sustituyentes, tales como átomos de halógeno, grupos alquílico, alcoxi, nitro o amínico, o por restos heterocíclicos, aralifáticos, cicloalifáticos o alifáticos, tal como, por ejemplo, por restos alquílicos bajos, tal como restos metílicos, restos rectos o ramificados de propilo, butilo o amilo, por restos oxialquílicos o aminoalquílicos bajos, por restos ciclopentílicos o ciclohexílicos.
- 5.
 - 10.
 - 15.

- Como sustituyentes en las otras posiciones del núcleo pirazolopirimidínico entran en consideración, especialmente, restos alquílicos, tales como metilo, átomos de halogeno, grupos oxi eterificados o grupos mercapto o grupos amino terciarios, tal como , por ejemplo, grupos dialquiloamínico, alquilenoamínico, oxa o aza-alquilenoamínico.
- 20.

La invención se refiere especialmente a la obtención de los compuestos de la fórmula

25.





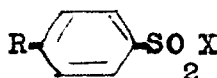
1958

y de los correspondientes compuestos 2-R, donde R significa hidrógeno, fenilo o cicloalquilo, preferentemente sin embargo un resto alquilo bajo, y de sus sales.

5. Los nuevos compuestos poseen, en la infección experimental de animales, tal como por ejemplo en ratones infectados con estreptoc.haem. un efecto curativo protahente sorprendentemente bueno. Se pueden, por lo tanto, emplear como medicamentos en enfermedades de infección, por ejemplo en las infecciones con estreptococos. Especialmente valiosa es la 1-isopropilo-4-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina y sus sales, tales como por ejemplo la sal sódica. Esta sulfonamida muestra también en los ratones infectados con estafiloc.aureus un buen efecto curativo
10. y se puede, por lo tanto, emplear como medicamento en las infecciones de estafilococos.
- 15.

Las nuevas sulfonamidas se pueden obtener por los métodos en sí ya conocidos para la obtención de sulfonamidas. El procedimiento consiste por ejemplo, en los compuestos de la fórmula

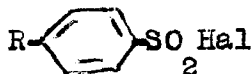
20.



- que se reaccionan con compuestos de la fórmula Y-R', donde X e Y, a excepción de un grupo imino contenido en uno de ellos, significan -NH-, restos dissociables durante la reacción, R el grupo amino o un sustituyente transformable en éste, y R' el resto de una pirazolo- [3,4-d]pirimidina unida con Y por un átomo de anillo C, y en los compuestos obtenidos, un resto R transformable
- 25.



en el grupo amino, se transforma en el grupo amino. Así se puede, por ejemplo, en la forma usual, reaccionar compuestos de la fórmula



- 5. con compuestos de la fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$, donde R y R' tienen el significado arriba indicado y Hal significa un átomo de halógeno, especialmente cloro o bromo. Estas reacciones se efectúan convenientemente en presencia de agentes de disociación y agentes de condensación.
- 10. Un sustituyente transformable en el grupo amino es, por ejemplo, aquel que por hidrólisis, tal como un grupo aciloamínico, por ejemplo el grupo acetiloamínico o carboetoxiamínico, por reducción, tal como un grupo nitro o azo o por tratamiento con amoniaco, tal como un átomo de halógeno, se puede transformar en el grupo amínico.

- 20. Si durante la reacción según la presente invención, se forman p-R-benzolsulfonamido-pirazolo- $\overline{[3,4-d]}$ pirimidinas, que aun están sustituidas por un ulterior resto p-R-benzolsulfonílico, entonces, éste se puede disociar por hidrólisis o aminólisis, por ejemplo, por reacción con una amina misma de la fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$. Esta hidrólisis se puede realizar juntamente con la hidrólisis eventualmente necesaria del resto R al grupo amínico.

Al revés, también se puede reaccionar una sulfonamida de la fórmula





1958

5. con un halogenuro de la fórmula Hal-R', preferentemente en presencia de agentes de condensación básicos, especialmente de aquellos que puedan formar sales con la sulfonamida. Aquí se puede emplear la sulfonamida también directamente en forma de una sal metálica.

De las nuevas aminobenzolsulfonamidas se pueden obtener sales en la forma usual, así, por ejemplo, por reacción con bases, tales como hidróxidos alcalinos o alcalino-terrosos o bases orgánicas.

10. Las materias iniciales son conocidas o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos. Las 3-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidinas se pueden obtener por reacción de 4-halogeno-5-ciano-pirimidinas con hidracina o hidracinas. Las 4-amino- u oxi-pirazolo

15. [3,4-d]pirimidinas 2-sustituidas se obtienen por reacción de ácidos α -ciano- β -oxo-propiónicos o sus derivados ácidos y/u oxo funcionales con hidracinas N-monosustituidas, que en el átomo de nitrógeno N' llevan un resto dissociable por hidrólisis, hidrólisis,

20. cierre del anillo al 3-amino-pirazol 1-sustituido, que en la posición 4 lleve un grupo carboxílico libre o funcionalmente modificado, y condensación con ácidos carbónicos o sus derivados, estando presente, por lo menos uno de los ácidos en forma de un derivado funcional que contiene grupos amino. La invención se refiere

25. también a modificaciones del procedimiento en los cuales se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en
- 30.



cualquier etapa. Se refiere asimismo a los nuevos productos intermedios para la obtención de las sulfonamidas.

Las nuevas sulfonamidas y sus sales se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de

5. preparados farmacéuticos que contengan el material activo en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación del mismo entran en consideración aquellos materiales
10. que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, ácido salicílico coloidal, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colessterina u otros
15. vehículos farmacéuticos conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cremas, ungüentos o en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán
20. agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para la modificación de la presión osmótica o almeadores. También pueden contener otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen
25. según los métodos usuales. Estos contendrán las nuevas sulfonamidas o sus sales en cantidades de más de 0,1 g. por unidad de dosificación, convenientemente entre 0,25 y 3 g.

30. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están



1958

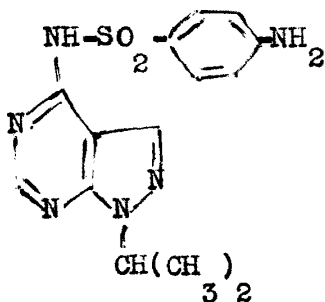
indicadas en grados Celsius. 245281

EJEMPLO 1 -

5. Una solución de 17,7 g. de 1-isopropilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 80 cm³ de piridina se mezcla en el espacio de tiempo de 25 minutos con 30 g. de cloruro de ácido p-acetiloamino-benzolsulfónico. Después de terminada la reacción exotérmica se calienta durante una hora a 95° (temperatura interior) y la solución de reacción se vierte sobre 500 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y algo de hielo. Se obtiene una precipitación, de la que se filtra en vacío.

10. El producto en bruto así obtenido, se mezcla directamente con 500 cm³ de sosa cáustica 2,5-n y la suspensión obtenida se hierve durante 2 horas, se mezcla con carbón animal y se filtra. El filtrado se pone con ácido clorhídrico 5-n a un valor pH de 5-6, con lo que se obtiene una precipitación cristalina, que se filtra en vacío y se recristaliza de alcohol.

15. La 1-isopropilo-4-(p-aminobenzol-sulfonamido)-pirazolo-20. [3,4-d]pirimidina de la fórmula



25.

se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 249-250°.



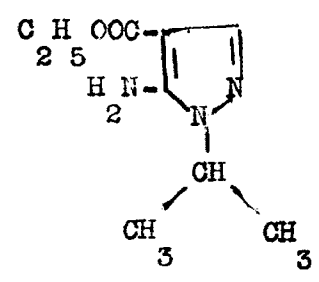
1958

245281

La 1-isopropilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

5. 8,2 g. de hidracina isopropilica se introducen en una solución de 16,9 g. de éster etoximetileno-cianoacético en 100 cm³ de alcohol y se calienta durante 12 horas hasta hervir. Se vaporiza entonces en vacío hasta secar y el residuo se destila en vacío.

10. La 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula

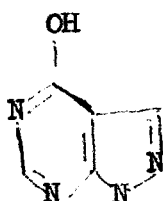


15.

destila a 10 mm. Hg. de presión a 164-166° y solidifica cristalinamente en el recipiente. Los cristales incoloros, así obtenidos, funden de 46-48°. 19,7 g. de 2-isopropilo-4-carboetoxi-3-amino-pirazol se calientan con 50 g.

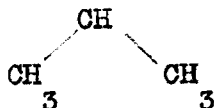
20. de formamida durante 4 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar se recibe la mezcla de reacción en sosa cáustica 2-n, se trata con carbón animal y se precipita poniendo con ácido clorhidrico 2-n a un valor pH de 3. La 1-isopropilo-4-hidroxi-pirazolo-

25. [3,4-d]pirimidina de la fórmula



245281

5.

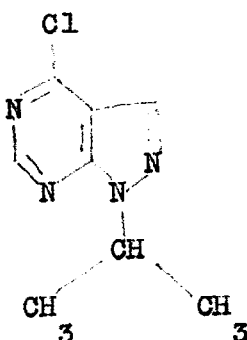


se obtiene así en cristales del punto de fusión 197-198°.

10. 7,5 g. de 1-isopropilo-4-hidroxi-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina se calientan hasta hervir con 40 cm³
de oxiclорuro de fósforo durante 5 horas. Se vaporiza
del oxiclорuro de fósforo, el residuo se introduce en
agua-hielo, con sosa cáustica 2-n se pone a un valor
pH de 8 y se extrae con éter. El residuo etérico se
recristaliza de petroléter; se obtiene así la

15. 1-isopropilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina de
la fórmula

20.



en cristales blancos del punto de fusión 53°.

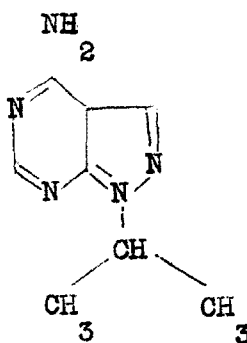
9 g. de 1-isopropilo-4-cloro-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina y 50 cm³ de amoniaco líquido se



1958

5. calientan juntos en un tubo cerrado durante 5 horas a 100°. Después de vaporizar el amoniaco líquido queda un producto blanco como residuo que se extrae con cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se recristaliza de ciclohexano. La 1-isopropilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina, así obtenida, de la fórmula

10.



forma cristales blancos del punto de fusión 152-153°.

EJEMPLO 2 -

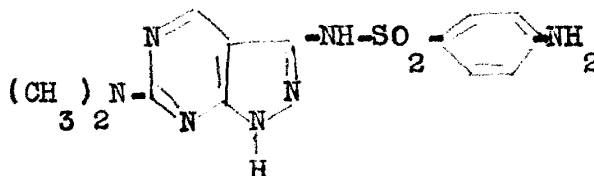
15. Una solución de 21,7 g. de 3-amino-6-dimetilamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 150 cm³ de piridina se mezcla en el espacio de tiempo de 20 minutos con 30 g. de cloruro de ácido p-acetiloamino-benzolsulfónico. Después de bajar la reacción exotérmica se calienta

20. durante 1 hora a 90° (temperatura interior) y la solución de reacción se vierte sobre 300 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y algo de hielo. Se filtra entonces en vacío de la precipitación obtenida. El producto en bruto, así obtenido, se mezcla directamente con

25. 350 cm³ de sosa cáustica 2-n y la suspensión obtenida



5. se hierve durante 2 horas, se mezcla con carbón animal y se filtra. Con ácido clorhídrico 5-n se pone el filtrado a un valor pH de 7, con lo que se obtiene una precipitación cristalina que se filtra en vacío y se recristaliza de mucho alcohol. La 3-(p-amino-benzol-sulfonamido)-6-dimetiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



10.

se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 285-287°.

15. La 3-amino-6-dimetiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

20. 11,2 g. de hidróxido potásico y 70 cm³ de metanol se enfrían a 0° y después se mezcla con una solución de 44 g. de hidroyoduro de S-metiloisotiourea en 200 cm³ de metanol. Se filtra en vacío del yoduro potásico precipitado, el filtrado se mezcla con 33 g. de éster etoximetileno-cianoacético manteniéndose la temperatura entre 8 y 12°, se filtra de la precipitación amarilla obtenida y se lava con metanol frío y éter. El éster S-metilo-isotioureido-metilenocianacético funde a 128-129°.

25.

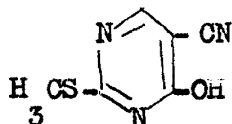
2,1 g. de éster S-metilo-isotioureido-metilenocianacético se mezclan con 20 cm³ de sosa



- 12 - 245281

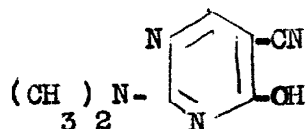
5. cáustica 0,5-n y durante 10 minutos se calienta a 50° (cambio de color de la solución de amarillo a blanco). Se filtra inmediatamente en vacío de lo poco sin disolver, el filtrado se pone con ácido clorhídrico¹⁻ⁿ a un valor pH de 1 y se filtra de la precipitación obtenida. Esta última se recristaliza de mucho etanol hirviendo. Se obtiene 2-metilomercapto-4-oxi-5-ciano-pirimidina de la fórmula

10.



en cristales blancos del punto de fusión 220-222°.

15. 60 g. de 2-metilomercapto-4-oxi-5-ciano-pirimidina se calientan junto con 80 cm³ de dimetiloamina líquida en el tubo cerrado durante 6 horas a 90-100°. Después de vaporizar la dimetiloamina en exceso, se recibe el residuo en agua. Se filtra de lo poco insoluble y con ácido clorhídrico 2-n se pone el filtrado a un valor pH de 7 y se vuelve a aspirar. Recristalizando de mucho etanol se obtiene la 2-dimetiloamino-4-oxi-5-ciano-pirimidina de la fórmula
- 20.



en cristales blancos del punto de fusión 294-296°.

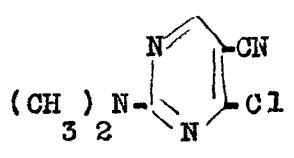
25.

13 g. de 2-dimetiloamino-4-oxi-5-ciano-



5. pirimidina se calientan con 60 cm³ de oxicloloruro de fósforo durante 2 horas en un baño de llo^o. Se vaporiza entonces del oxicloloruro de fósforo, el residuo se introduce en agua de hielo, con sosa cáustica se pone a un valor pH de 8 y se extrae con cloroformo. El residuo clorofórmico se recrystaliza de benzol. De esta manera se obtiene la 2-dimetiloamino-4-cloro-5-ciano-pirimidina de la fórmula

10.



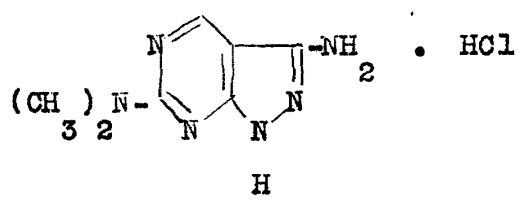
en cristales amarillentos del punto de fusión 149-150^o.

15.

8,3 g. de 2-dimetiloamino-4-cloro-5-ciano-pirimidina se mezclan con una solución de 4,6 g. de hidrato hidracínico en 100 cm³ de etanol. La solución se calienta durante 1 hora hasta hervir. Después de enfriar se filtra en vacío del producto cristalino precipitado, éste se introduce en ácido clorhidrido alcohólico, se calienta de nuevo durante 1 hora y se deja enfriar. El producto precipitado se filtra en

20.

vacío y se recrystaliza de etanol. El hidrocioruro de la 3-amino-6-dimetiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



25.



se obtiene así en cristales amarillos del punto de fusión de 267-269° (descomposición). Este se transforma en la forma usual en la base libre.

EJEMPLO 3 -

- 5. Una solución de 5,3 g. de 2-isopropilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 40 cm³ de piridina se mezcla con 9 g. de cloruro de ácido p-ecetiloaminobenzolsulfónico. Se calienta entonces durante 1 hora a 90° (temperatura interior). La solución de reacción se vierte sobre 300 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y algo de hielo. Se separa una precipitación de la que se filtra en vacío.

- 10. El producto en bruto, así obtenido, se mezcla directamente con 100 cm³ de sosa cáustica 2,5-n y la suspensión obtenida se hierve durante 2 horas, se mezcla con carbón animal y se filtra. Con ácido clorhídrico 5-n se pone el filtrado a un valor pH 4-5 con lo que se obtiene una precipitación cristalina que se recrystaliza de alcohol. La 2-isopropilo-4-(p-amino-benzol-sulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



se obtiene así en cristales blancos del F 225-227°.

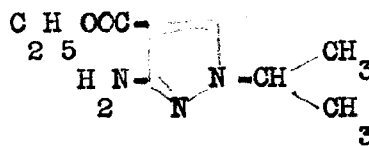
La 2-isopropilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]piri-



midina empleada como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

- Una solución de 11,6 g. de N₁-isopropilo-N₂-acetilo-hidracina y 17 g. de éster etoximetileno-
5. cianoacético en 250 cm³ de etanol se hierven al reflujo durante 12 horas. Se vaporiza entonces en vacío del etanol, el residuo aceitoso que contiene el éster etílico del ácido β -(N₂-acetilo-N₁-isopropilo-hidracino)- α -ciano-acrílico. Se mezcla con 150 cm³ de
10. ácido clorhídrico alcohólico 8-n y se hierve al reflujo durante 2 horas. A continuación se vaporiza de nuevo en vacío, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso 2-n, se filtra en vacío de lo poco sin disolver y con sosa cáustica se pone el valor pH a 8-9.
15. Ahora se extrae con cloroformo y el residuo cloro-fórmico se recristaliza de ciclohexano. Se obtiene de esta manera el 1-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula

20.



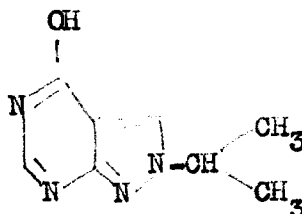
en cristales blancos del punto de fusión 72-73°.

- 19,7 g. de 1-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan en 50 cm³ de formamida durante 5 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar se
25. filtra de la precipitación cristalina obtenida y ésta



se recristaliza para su limpieza de alcohol etílico hirviendo. La 2-isopropilo-4-oxi-pirazolo[3,4-d]piridina de la fórmula

5.



se obtiene así en cristales del punto de fusión 229-230°.

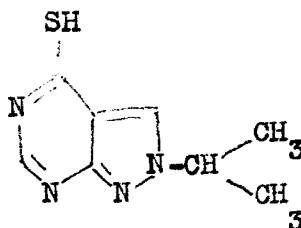
10.

10 g. de 2-isopropilo-4-oxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 15 g. de pentasulfuro fosfórico se introducen en 100 cm³ de piridina y se calienta en un baño de 130° durante 4 horas. Entonces se vierte la solución piridinica sobre 1000 cm³ de agua, precipitándose entonces, al reposar, una precipitación marrón. Esta última

15.

se disuelve en sosa cáustica diluida, se trata con carbón animal, se precipita mediante ácido clorhídrico diluido y después de recristalizar de etanol se obtiene la 2-isopropilo-4-mercapto-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

20.

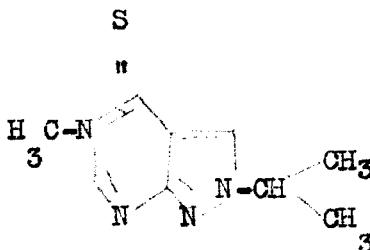


en cristales del punto de fusión 237-239°.



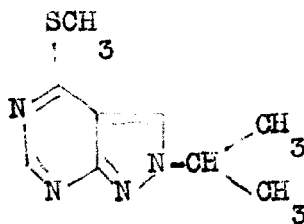
19,4 g. de 2-isopropilo-mercapto-pirazolo-
 [3,4-d]pirimidina se introducen en 150 cm³ de sosa
 cáustica 1-4. La solución se mezcla agitando, lentamente
 con 16 g. de sulfato dimetilico y se sigue agitando
 5. durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después
 se filtra en vacío de la precipitación obtenida
 y ésta se cristaliza de etanol. La 2-isopropilo-4-tio-
 5-metilo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina de la
 fórmula

10.



15.

se obtiene así en cristales del punto de fusión 178-180°.
 A continuación se extrae el filtrado acuoso alcalino
 con mucho cloroformo y después de vaporizar el cloroformo
 se obtienen, como residuo, cristales amarillos que
 se recristalizan de poco éter isopropílico. La 2-isopro-
 pilo-4-metilomercapto-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la
 20. fórmula



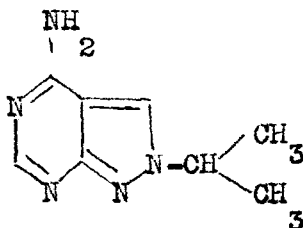


- 18 - 245281

se obtiene de esta manera en cristales del punto de fusión 78-79°.

5. 8,5 g. de 2-isopropilo-4-mercapto-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina se calientan junto con 80 cm³ de amoníaco líquido, en el autoclave, durante 20 horas a 95-100°. El residuo se disuelve en 20 cm³ de ácido clorhídrico 1-n, después se filtra en vacío de lo poco sin disolver y el filtrado se trata con sosa cáustica 10-n, con lo que se separa una precipitación sólida. Esta se cristaliza de etanol-éter y de esta manera se obtiene la 2-isopropilo-4-amino-pirazolo-
10. [3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.



en cristales blancos del punto de fusión 236-237°.

EJEMPLO 4 -

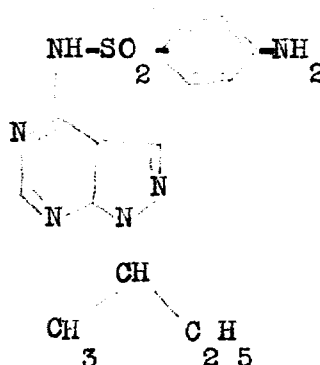
20. Una solución de 9,55 g. de 1-butilo sec.-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 50 cm³ de piridina se mezclan, en el espacio de tiempo de 30 minutos, con 13,35 g. de cloruro de ácido p-acetiloamino-benzol-sulfónico al 96 %. Después de reducirse la reacción exotérmica se calienta durante 1 hora a 95° (temperatura interior) y a continuación se vaporiza en vacío.
25. El residuo así obtenido se mezcla directamente con 150 cm³ de sosa cáustica 2-n y la suspensión obtenida se



13 40

mezcla con carbón animal y se filtra. Con ácido clorhídrico 5-n se pone el filtrado a un valor pH de 5, con lo que se precipita una precipitación cristalina que se filtra en vacío y se recristaliza de etanol.

- 5. De esta manera se obtiene la 1-butilo sec.-4-(p-aminobenzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



10.

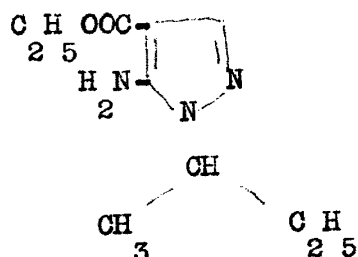
del punto de fusión 225-226°.

La 1-butilo sec.-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

15.

16,9 g. de éster etílico del ácido etoximetilencianoacético y 8,8 g. de butilo sec.-hidracina se calientan en 100 cm³ de etanol abs. durante 10 horas hasta hervir. Entonces se vaporiza en vacío y el residuo se destila en vacío. El 2-(butilo sec.)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula

20.

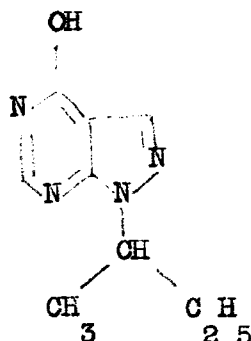


8.

hierve a 0,09 mm.Hg. de presión a 105-107°.

10,4 g. de 2-(butilo sec.)-3-amino-4-carbo-
etoxi-pirazol se calientan con 25 cm³ de formamida
durante 6 horas a 200-210°. De la solución de reacción
enfriada a 0° se obtiene la 1-(butilo sec.)-4-hidroxi-
pirazolo/3,4-dpirimidina de la fórmula

10.



15.

del punto de fusión 174-175°.

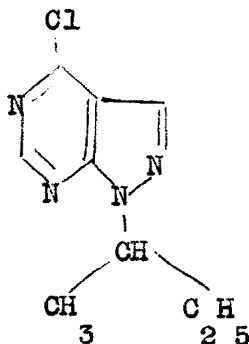
9,6 g. de 1-(butilo sec.)-4-hidroxi-pirazolo-
/3,4-dpirimidina se hierven al reflujo con 50 cm³
de oxiclورو de fósforo durante 8 horas. Se vaporiza
del oxiclورو fosfórico, el residuo se introduce en
agua de hielo, con sosa cáustica 2-n se pone el
valor pH a 10, se extrae con éter y el residuo etérico

20.



se destila en vacío. La 1-(butilo sec.)-4-cloro-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina de la fórmula

5.



hierve a 10 mm. Hg. de presión a 137-138°.

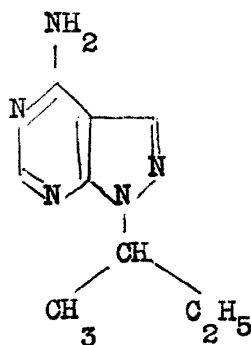
10.

11,4 g de 1-butilo-sec.-4,^{cloro-}pirazolo[3,4-d]piri-
midina se calientan en 250 cm³ de amoniaco alcohólico
8-n durante 5 horas a 140-150°. Después de enfriar se
vaporiza la solución de reacción hasta secar, el residuo
se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico.

15.

Después de vaporizar la solución cloruro metilénica se
obtiene como residuo la 1-butilo sec.-4-amino-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina de la fórmula

20.



del punto de fusión 128-130°. Después de volver a
recristalizar de éter sube el punto de fusión a 131-132°.



245281

EJEMPLO 5 -

Una solución de 10,15 g. de 1-ciclopentilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 50 cm³ de piridina se mezcla en el espacio de tiempo de 30 minutos con 13,35 g. de sulfocloruro p-acetiloaminobenzóico al 92,5 %.

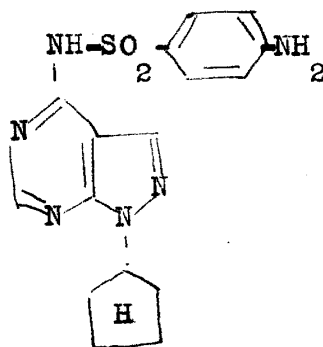
5. Después de bajar la reacción exotérmica se calienta durante 1 hora a 90° (temperatura interior) y a continuación se vaporiza en vacío. El residuo así obtenido se mezcla directamente con 150 cm³ de sosa cáustica 2-n y

10. la suspensión obtenida se hierve al reflujo durante 1 1/2 horas, se mezcla con carbón animal y se filtra. El filtrado se pone entonces con ácido clorhídrico 5-n a un valor pH ^{de 5} con lo que se separa una precipitación aceitosa. Se decanta ahora la solución acuosa, que

15. se encuentra encima, la parte aceitosa se vuelve a recibir en 100 cm³ de sosa cáustica 2-n, se filtra y el filtrado se pone con ácido clorhídrico a un valor pH de 4, con lo que se separa una pasta viscosa. Se vierte la solución acuosa que está encima y la pasta viscosa se

20. recristaliza de etanol. De esta manera se obtiene la 1-ciclopentilo-4-(p-aminobenzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

25.





del punto de fusión 249-250°.

La 1-ciclopentilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina empleada como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

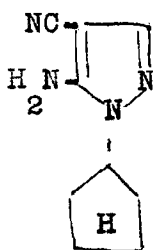
5. Una solución de 200 g. de hidrato hidracínico en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 336 g. de ciclopentanon. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 100 atmosferas con 2 g. de
10. óxido de platino como catalizador. En el espacio de tiempo de una hora se ha recibido la cantidad calculada de hidrógeno para 4 mol. 89,6 litros. Se filtra en vacío del catalizador, el filtrado se pone con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 4 y la
15. solución se reduce en vacío hasta que empieza la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica enfriando con hielo. Se agrega aún hidróxido sódico sólido hasta que se separa la hidracina ciclopentílica en forma de aceite. Este último destila a
20. una presión de 11 mm. Hg. a 60-65°.

48,8 g. de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico se disuelven en 320 cm³ de alcohol etílico y se mezcla con una solución de 40 g. de hidracina ciclopentílica, recién destilada, en 80 cm³ de

25. etanol. Se calienta durante 10 horas hasta hervir. En vacío se vaporiza el alcohol etílico con lo que se precipita un producto sólido. El residuo se disuelve en 80 cm³ de alcohol etílico y agitando se mezcla con 500 cm³ de agua, con lo que se precipita el
30. 2-ciclopentilo-3-amino-4-ciano-pirazol de la



fórmula



5.

en cristales del punto de fusión 110-112°. Después de recrystalizar una vez de etanol acuoso al 40% sube el punto de fusión a 113-114°.

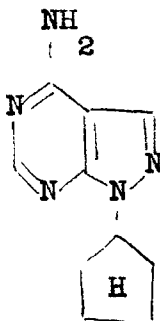
10.

20 g. de 2-ciclopentilo-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan en 60 cm³ de formamida durante 8 horas a 200-210°. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae con cloruro metilénico. El residuo obtenido de la solución cloruro metilénica se disuelve en 80 cm³ de ácido clorhídrico

15.

1-n, se filtra con carbón y el filtrado se pone con sosa cáustica a un valor pH de 7, con lo que se separa la 1-ciclopentilo-4-amino-pirazolo/3,4-d/pirimidina en bruto de la fórmula

20.



del punto de fusión 145-146, que se puede emplear

245281



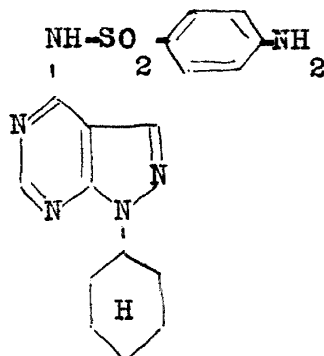
- 25 -

directamente para la reacción arriba descrita.

EJEMPLO 6 -

- Una solución de 10,85 g. de 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 50 cm³ de piridina se mezcla en el espacio de tiempo de 30 minutos con 13,9 g. de cloruro del ácido p-acetiloaminobenzol-sulfónico al 92,5 %. Después de bajar la reacción exotérmica se calienta durante una hora a 90-95° (temperatura interior) y a continuación se vaporiza en vacío. El residuo así obtenido se mezcla directamente con 150 cm³ de sosa cáustica y la suspensión obtenida se hierve al reflujo durante 1 1/2 horas, se mezcla con carbón animal y se filtra. El filtrado se pone entonces con ácido clorhídrico 5-n a un valor pH de 4, con lo que se separa una precipitación aceitosa. Se vierte el agua que está encima y la precipitación aceitosa se mezcla ^{con} 100 cm³ de sosa cáustica 2-n. La parte del aceite insoluble en la sosa cáustica se desecha, la solución acuosa alcalina, se pone con ácido clorhídrico a un valor pH de 5 con lo que se separa una precipitación cristalina. Esta precipitación se recrystaliza de etanol. Se obtiene así la 1-ciclohexilo-4-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

25





del punto de fusión 243-247°.

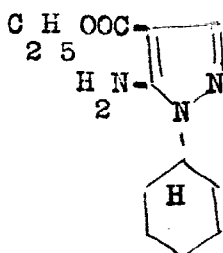
La 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

5. Una solución de 200 g. de hidrato hidracínico en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 392 g. de ciclohexanon. A continuación se hidriza a temperatura ambiente y una presión de 100 atm. con 2 g. de óxido de platino como catalizador. En el espacio de 30 minutos se ha recibido la cantidad de hidrógeno calculada para 4 mol. 99,6 litros. Ahora se agregan 1000 cm³ de alcohol etílico para disolver los cristales precipitados. Se filtra en vacío del catalizador, el filtrado se pone a un valor pH de 4 y se reduce en vacío hasta que empiece la cristalización. Después de enfriar se filtra de los cristales precipitados, el filtrado se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica concentrada enfriando con hielo. Se agrega aún hidróxido sódico
10. sólido hasta que la hidracina ciclohexílica se separe en forma de aceite. Este último se destila a una presión de 12 mm.Hg. a 77-80°. El destilado obtenido se reacciona inmediatamente con ácido clorhídrico alcohólico al hidrocioruro. Punto de fusión 112-113°.
15. A una solución de 15,05 g. de hidrocioruro ciclohexilonhidracínico en 50 cm³ de etanol abs. se agrega una solución de 2,3 g. de sodio en 40 cm³ de etanol abs. Esta solución de reacción se mezcla con 16,9 g. de éster etílico del ácido etoximetilenociano-
20. acético, disuelto en 20 cm³ de etanol, y se calienta
- 25.
- 30.



durante 10 horas hasta hervir. Después de enfriar se filtra en vacío del cloruro sódico precipitado y el filtrado se vaporiza hasta secar. El residuo cristalino se frota con agua y se filtra en vacío. Se obtiene así

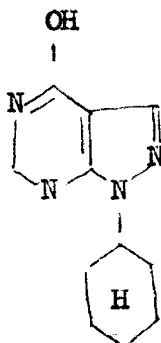
5. el 2-ciclohexilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula



del punto de fusión 112-114°. Al recrystalizar de petroléter sube el punto de fusión a 115-116°.

20 g. de 2-ciclohexilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan con 50 g. de formamida durante

15. 6 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar cristaliza la 1-ciclohexilo-4-hidroxi-pirazolo[3,4,-d] pirimidina de la fórmula



que muestra el punto de fusión 245-246°.

21,8 g. de 1-ciclohexilo-4-hidroxi-pirazolo-

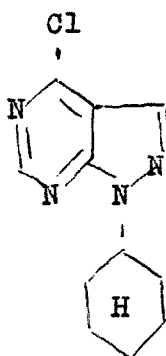
245281



- 28 -

5. $\overline{3,4-d}$ pirimidina se calientan con 100 cm³ de oxiclорuro fosfórico durante 8 horas hasta hervir. Se vaporiza del oxiclорuro de fósforo, el residuo se introduce en agua de hielo, con sosa cáustica 2-n se pone a un valor pH de 10 y se extrae con éter. El residuo etérico se recristaliza de petroléter. De esta manera se obtiene la 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo $\overline{3,4-d}$ pirimidina de la fórmula

10.



en cristales blancos del punto de fusión 67-68°.

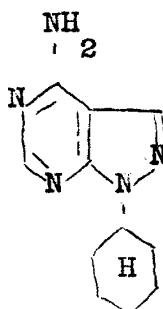
15.

11,83 g. de 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo $\overline{3,4-d}$ pirimidina se calientan con 120 cm³ de solución de amoníaco alcohólica 8-n en el tubo cerrado durante 5 horas a 140-150°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae

20.

con cloruro metilénico. De la solución clorurometilénica vaporizada se obtiene como residuo la 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo $\overline{3,4-d}$ pirimidina de la fórmula

25.



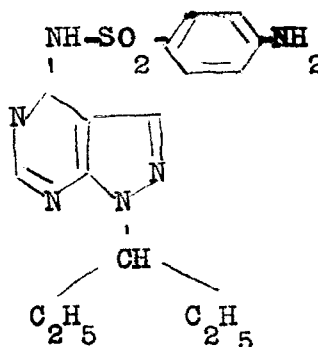


del punto de fusión 188-189°.

EJEMPLO 7 -

5. Una solución de 10,25 g. de 1-pentilo-(3')-4-amino-pirazolo/[3,4-d]pirimidina en 50 cm³ de piridina se mezcla en el espacio de tiempo de 30 minutos con 13,9 g. de cloruro de ácido p-acetiloaminobenzolsulfónico al 92,5 %. Después de reducirse la reacción se calienta durante una hora a 90° (temperatura interior) y a continuación se vaporiza en vacío. El residuo así
10. obtenido se mezcla directamente con 150 cm³ de sosa cáustica 2-n y la suspensión obtenida se hierve al reflujo durante 2 1/2 horas , se mezcla con carbón animal y se filtra. El filtrado se pone entonces con ácido clorhídrico a un valor pH de 4 con lo que se
15. separa una precipitación aceitosa. La solución acuosa que está encima se decanta y el aceite que queda se disuelve en 200 cm³ de sosa cáustica 1-n, la solución se filtra y con ácido clorhídrico 5-n se vuelve a poner a un valor pH de 4, con lo que se separa
20. una precipitación cristalina que se filtra en vacío y se recristaliza de etanol. La 1-pentilo-(3')-4-(p-aminobenzolsulfonamido)-pirazolo/[3,4-d]pirimidina de la fórmula

25.





se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 192-192,5°.

La 1-pentilo-(3')-4-amino-pirazolo/3,4-d7-pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

5.

Una solución de 200 g. de hidrato hidracínico en 528 cm³ de ácido clorhídrico 7,57-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 344 g. de cetona dietílica. Después de agregar 270 cm³ de etanol se sigue agitando aún durante 30 minutos. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 130 atm. con 2 g. de óxido de platino como catalizador. En el plazo de 15 minutos se ha recibido la cantidad de hidrógeno calculada para 4 mol. 89,6 litros.

10.

15.

Se filtra del catalizador, el filtrado se pone con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 4 y la solución se reduce en vacío hasta que empiece la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica conc. y enfriando con hielo. Se agrega aún hidróxido sódico hasta que la hidracina isopentílica se separa en forma de aceite. El aceite se decanta, se seca sobre hidróxido sódico y se destila. La pentilo-3-hidracina destila entre 46 y 50° bajo 12 mm. Hg. de presión.

20.

25.

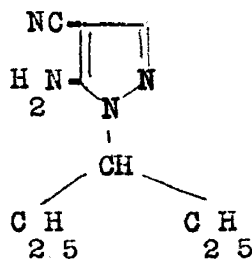
12,2 g. de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico se disuelven en 200 cm³ de alcohol etílico y se mezcla con 10,1 g. de pentilo-3-hidracina. Se calienta durante 12 horas hasta hervir. A continuación se vaporiza en vacío el alcohol etílico con lo que se precipita un producto sólido. Este último se

30.



recristaliza de alcohol etílico y de esta manera se obtiene el 2-pentilo-(3')-3-amino-4-ciano-pirazol de la fórmula

5.

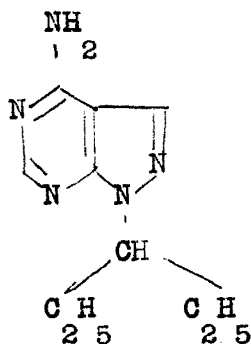


en cristales del punto de fusión 140-141°.

10. 20 g. de 2-pentilo-(3')-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan en 60 cm³ de formamida durante 8 horas a 200-220°. Después de enfriar se mezcla el producto de reacción con agua, se extrae con cloruro metilénico y el residuo obtenido de la solución clorometilénica vaporizada se recristaliza de éter petroléter. De esta

15. manera se obtiene la 1-pentilo-(3')-4-amino-pirazolo-
[3,4-d]pirimidina de la fórmula

20.



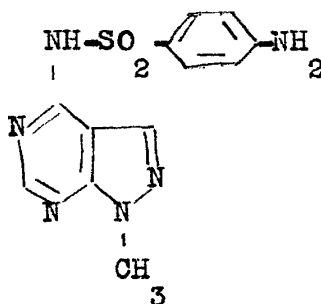
del punto de fusión 146-147°.



EJEMPLO 8 -

5 g. de sodio sulfanilamínico y 5 g. de 1-metilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina se hierven al reflujo en 50 cm³ de tetrahidrofurano abs. durante 6 horas. A continuación se retira el disolvente en vacío y el residuo se disuelve en 20 cm³ de sosa cáustica 2-n. Al agregarse 20 cm³ de ácido clorhídrico 2-n se separa una precipitación blanca que se recristaliza de etanol. Se obtiene la 1-metilo-4-(p-amino-benzol-sulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

10.



15.

en cristales blancos del punto de fusión 290-291°.

En forma similar se obtiene partiendo de la 1-isopropilo-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1-metilo-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1-fenilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina ó 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina por reacción con sodio sulfaniloamídico en tetrahidrofurano la 1-isopropilo-4,6-bis-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina, la 1-metilo 4,6-bis-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina, la 1-fenilo-4-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina, o la 4-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

20.

25.



N O T A

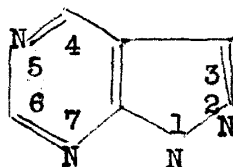
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anterior-

5. mente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza:

10. N° 53.149 de fecha 27 de Noviembre de 1957 y N° 65.375 de fecha 23 de Octubre de 1958, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:

15. "Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas, especialmente para la obtención de pirazolo[3,4-d]pirimidinas sustituidas en el átomo de C por el resto p-amino-benzolsulfonamídico con el núcleo de la fórmula



25. así como de sus sales, caracterizándose porque los compuestos de la fórmula



245281

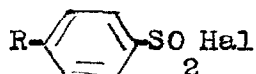


- 34 -

- se reaccionan con compuestos de la fórmula Y-R', donde X e Y, a excepción de un grupo imino contenido en uno de ellos, significan -NH-, restos dissociables durante la reacción, R el grupo amino o un sustituyente transformable en éste, y R' el resto de una pirazolo-3,4-dpirimidina unida con Y por un átomo de anillo de C, y en los compuestos obtenidos, un resto transformable en el grupo amino se transforma en el grupo amino, y los compuestos libres, en caso dado, se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque los compuestos de la fórmula

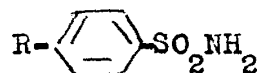
15.



se dejan reaccionar con compuestos de la fórmula H H-R' donde R y R' tienen el significado señalado en la reivindicación 1ª y Hal significa un átomo de halógeno especialmente cloro o bromo.

20.

3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque una sulfonamida de la fórmula



25.

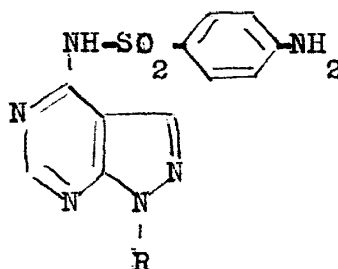
se reacciona con un halogenuro de la fórmula Hal-R', donde R, R' y Hal tienen el significado señalado en la reivindicación 2ª.

4ª.- Procedimiento, según lo especificado



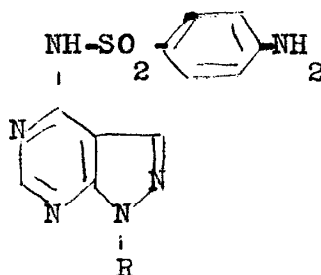
en las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizándose porque un resto R, transformable en un grupo aminos, es un grupo aciloamino, nitro o azo o un átomo de halógeno.

5. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 2^a, caracterizándose porque los compuestos obtenidos con dos restos p-R-benzol-sulfonílicos se tratan con agentes hidrolizantes o aminolizantes.
10. 6^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 5^a, caracterizándose porque se obtienen los compuestos de la fórmula



o sus sales, donde R significa hidrógeno, fenilo o cicloalquilo.

20. 7^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizándose porque se obtienen compuestos de la fórmula





o sus sales, donde R significa un resto alquílico bajo.

5. 8^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a a 5^a, caracterizándose porque se obtienen los compuestos 2-R correspondientes a las sulfonamidas mostradas en las reivindicaciones 6^a y 7^a.

10. 9^o.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 5^a y 7^a, caracterizándose porque se obtienen 1-isopropilo-4-(p-amino-benzolsulfonamido)-pirazolo-[3,4-d]pirimidina o sus sales.

15. 10^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 9^a, caracterizándose porque se parte de un compuesto que, en cualquier etapa del procedimiento se obtiene como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20. 11^o.- Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de treinta y seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 NOV 1959
C I B A , Société Anonyme.

J. GONZALEZ ACEBO Y MODER