

P.- 32.146

ES/B 192



326 892

326892

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 18 de Mayo de 1.966, con el número 326.892

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 185/195 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UN INHIBIDOR DE XANTINA OXIDASA"

=====

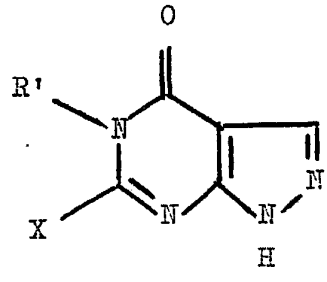
La presente invención se refiere a derivados de pirazolo- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 3,4-d \\ \diagdown \end{array} \right]$ -pirimidina, y a preparaciones farmacéuticas de los mismos.

Se ha hallado que los derivados de pirazolo-

5 $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 3,4-d \\ \diagdown \end{array} \right]$ -pirimidina, de fórmula (I)

12 JUN 1952

326892



(I)

5

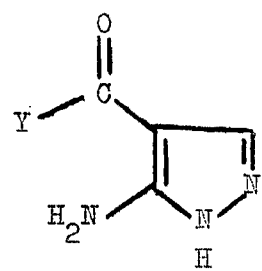
o formas tautómeras de la misma, en la cual fórmula, y en las fórmulas siguientes, R¹ es un grupo alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, son activos como inhibidores de xantina oxidasa, in vivo. Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de hiperuricemias, y como potenciadores de purinas 6-sustituídas antimetabólicas. Los compuestos preferidos de fórmula (I) son la 4,6-dioxo-5-N-metilpirazolo- $\overline{5}$,4- \overline{d} -pirimidina y 4-oxo-5-N-metilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -pirimidina.

10

15

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier método de síntesis adecuado. Un compuesto de fórmula (V)

20



(V)

25

en la que Y es un grupo NHR¹ o un grupo alcoxi, se puede hacer reaccionar con un compuesto capaz de producir el miembro necesario de unión carbono-nitrógeno, para formar un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de

30

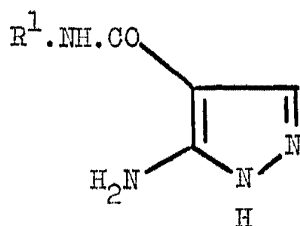
326892

12, 118



fórmula (I), donde X es un átomo de hidrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un carboxamidopirazol de fórmula (II)

5



(II)

10

con un compuesto de fórmula $\text{H} - \text{C} - \text{Z}$, o un derivado de



acetal del mismo, donde Z es un grupo capaz de reaccionar con un grupo amino primario, tal como amino sustituido o no sustituido, alcoxi o hidroxilo, y el compuesto intermedio es ciclado, si es necesario, por calentamiento en presencia de un agente alcalino tal como carbonato ácido de potasio.

15

20

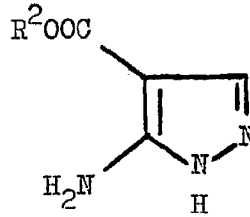
Un compuesto de fórmula (I) donde X es un grupo hidroxilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula $\text{A} - \text{C} - \text{B}$,



donde A y B son iguales o diferentes, y cada una de ellas es un grupo amino o alcoxi, o un átomo de cloro, o bien, consideradas conjuntamente, A y B representan un grupo imino, y el compuesto intermedio es ciclado, si es necesario, por calentamiento.

25

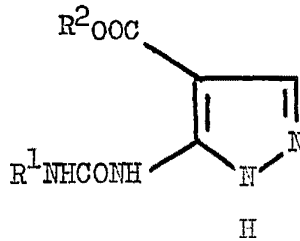
Un compuesto de fórmula (I) donde X es un grupo hidroxilo se puede preparar también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

5

donde R^2 es un grupo alcoholo, con un compuesto R^1NCO , para producir un compuesto intermedio de fórmula (IV)



(IV)

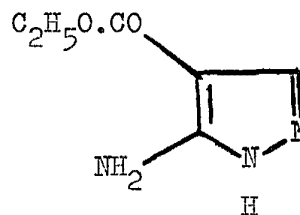
10

15

que es ciclado por tratamiento con etanol y ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (II), antes usados como materiales de partida, se pueden preparar, a su vez, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

20



(VI)

25

con una amina, R^1NH_2 , en presencia de un catalizador básico, por ejemplo metóxido sódico.

Las pirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} 7-pirimidinas de fórmula (I) se pueden preparar para su uso farmacéutico en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los com

30

326892

12 JUN 1957



5 puestos se pueden presentar ventajosamente en unidades discretas, tales como tabletas, cápsulas, sellos, ampollas o supositorios, conteniendo cada una cierta cantidad predeterminada del compuesto. También se pueden presentar como polvos o gránulos, como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos, no acuosos o emulsificados, o como unguentos. Para uso parenteral, las formulaciones de la invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos de la farmacia, y se pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes accesorios: diluyentes, solutos, 10 tampones, productos para dar sabor, aglutinantes, dispersantes, tensoactivos, espesadores, lubricantes y materiales de revestimiento, conservadores, antioxidantes, bacteriostatos, bases para supositorios y para unguentos, y cualquier otro excipiente aceptable. 15

Según la presente invención se proporciona:

(a) un compuesto de fórmula (I), según se ha definido antes; (b) un método para preparar un compuesto de fórmula (I), según aquí se describe; (c) una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable; (d) un método para preparar una preparación farmacéutica, que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. 20 25

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1. Preparación de 4,6-dioxo-5-N-metilpirazolo-
[3,4-d]-pirimidina

30 (1) Se disolvió 3-amino-4-carbetoxipirazol



(20 g) en metanol anhidro (100 ml), que se había secado previamente haciéndole pasar a través de un tamiz molecular. Se añadió sodio (200 mg), para formar algo de metóxido sódico, que actúa como catalizador en la preparación.

5 Se hizo burbujear por la solución metilamina gaseosa, durante 3 horas, hasta que quedó saturada. La solución resultante se calentó en una bomba durante 48 horas a 30°C, se evaporó hasta poco volumen, y el 3-amino-4-N-metilcarboxamido pirazol sólido que se formó se recristalizó con
10 etanol, y tenía un punto de fusión de 166 a 168°C.

Se mezcló íntimamente 3-amino-4-N-metilcarboxamidopirazol (2 g) con urea (900 mg), y se calentó durante 2 horas a 160°C. Inicialmente se formó una masa fundida, pero volvió a solidificar después de 1,5 horas. La
15 mezcla sólida se disolvió en la mínima cantidad de solución caliente de hidróxido sódico 2N, y la solución hirviente se acidificó con ácido acético glacial. Tras enfriar en hielo durante 10 min, se formó un precipitado blanco de 4,6-dioxo-5-N-metilpirazolo-5,4-d7-pirimidina.
20 Se separó por filtración, se lavó con un poco de agua fría, y se secó a 80°C bajo vacío. El producto tenía un punto de fusión mayor de 300°C.

(2) Se disolvió 3-amino-4-N-metilcarboxamidopirazol (500 mg) en metanol (10 ml), y se añadió cloroformato de etilo (0,4 ml) gota a gota. Tras 10 min se formó un
25 precipitado blanco (p.f. de 185 a 190°C) que se separó por filtración. Después de calentar a de 135 a 190°C durante 30 min, este sólido se transformó en 4,6-dioxo-5-N-metilpirazolo-5,4-d7-pirimidina (p.f. mayor de 300°C).

30 (3) Se disolvió 3-amino-4-N-metilcarboxamidopi

326892



razol (100 mg) en ácido clorhídrico N (10 ml). Se añadió
cianato potásico (80 mg), y se formó un precipitado des-
pués de 5 min. Se dejó reposar la mezcla durante 2 días,
antes de filtrar. El precipitado se separó por filtración
5 y se lavó con etanol. Este compuesto intermedio (p.f. de
285 a 286°C) se calentó en hidróxido sódico 2N (5 ml) du-
rante 2 horas. El precipitado de 4,6-dioxo-5-N-metilpirazo-
lo-3,4-d-pirimidina no fundió por debajo de 300°C, y
fue idéntico, en todos los aspectos, al mismo producto
10 preparado por los métodos anteriores.

Ejemplo 2. Preparación de 4-oxo-5-N-metilpirazolo-3,4-d-
-pirimidina

(1) Se disolvió 3-amino-4-N-metilcarboxamido-
15 pirazol (2,5 g), preparado como se describe en el Ejemplo
1, en formamida (10 ml), y la solución se calentó durante
1 hora a de 180 a 190°C. Al enfriar se formó un precipita-
do blanco de 4-oxo-5-N-metilpirazolo-3,4-d-pirimidina.
Se separó por filtración, se lavó con un poco de agua
20 fría, y se secó a 80°C bajo vacío. El producto tenía un
punto de fusión de 250 a 255°C.

(2) Se disolvió 3-amino-4-N-metilcarboxamido-
pirazol (50 mg) en dimetilformamida (1 ml), y se añadió
oxicloruro de fósforo (3 gotas) a temperatura ambiente.
25 Hubo una reacción inmediata, que produjo la formación de
un precipitado blanco. Este precipitado se recogió por
filtración y se lavó con éter; fundió a de 180 a 190°C.
Este compuesto intermedio se calentó durante 2 horas a
100°C, en solución acuosa al 10% de carbonato ácido de po-
30 tasio (5 ml). Al acidificar con ácido acético glacial pre



7
cipitaron cristales de 4-oxo-5-N-metilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -pi-
rimidina, que fundía a de 248 a 250°C.

(3) Se calentó 3-amino-4-N-metilcarboxamidopi-
razol (100 mg) en una mezcla de ortoformato de etilo (3 ml)
5 y anhídrido acético (1 ml), bajo condiciones de reflujo,
durante 1,5 horas. Al enfriar precipitó 4-oxo-5-N-metil-
pirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -pirimidina cruda. La recristalización
con agua produjo un producto puro, idéntico, en punto de
fusión y en espectro infrarrojo, al compuesto producido
10 antes en (2).

(4) Se calentó 3-amino-4-N-metilcarboxamidopi-
razol (100 mg) en una mezcla de anhídrido acético (2 ml)
y ácido fórmico al 98% (2 ml) a 100°C, durante 2 horas.
La mezcla se evaporó, dando un aceite incoloro que crista-
lizó tras reposar durante la noche en metanol. El sólido
15 se calentó durante 2 horas en carbonato ácido de potasio
acuoso, al 10% (5 ml). Al acidificar precipitó 4-oxo-5-N-
metilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -pirimidina, p.f. de 245 a 250°C.

20 Ejemplo 3. Preparación de 4,6-dioxo-5-N-etilpirazolo-
 $\overline{3}$,4- \overline{d} -pirimidina

Se preparó 4,6-dioxo-5-N-etilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -
-pirimidina por el método esquematizado en el Ejemplo 1
(1). El producto fundió a de 255 a 256°C (rendimiento,
25 0,6 g).

Ejemplo 4. Preparación de 4-oxo-5-N-etilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -
-pirimidina

Se preparó 4-oxo-5-N-etilpirazolo- $\overline{3}$,4- \overline{d} -pi-
30 rimidina, por el método esquematizado en el Ejemplo 2 (1).

326892



El producto fundió a de 195 a 197°C (rendimiento, 0,21 g).

Ejemplo 5. Preparación de 4,6-dioxo-5-N-n-propilpirazolo-
- β ,4-d γ -pirimidina

5 Se preparó 4,6-dioxo-5-N-n-propilpirazolo-
 β ,4-d γ -pirimidina por el método esquematizado en el Ejem-
plo 1 (1). El producto fundió a de 193 a 146°C (rendimien-
to, 0,15 g).

10 Ejemplo 6. Preparación de 4-oxo-5-N-n-propilpirazolo-
- β ,4-d γ -pirimidina

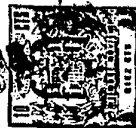
15 Se preparó 4-oxo-5-N-n-propilpirazolo- β ,4-d γ -
-pirimidina por el método esquematizado en el Ejemplo 2
(1). El producto fundió a de 167 a 168°C (rendimiento,
0,27 g).

Ejemplo 7

20 Una mezcla de 100 mg de 4-oxo-5-N-metilpirazo-
lo- β ,4-d γ -pirimidina, 125 mg de lactosa B.P., y 65 mg de
almidón B.P. se granuló usando una solución alcohólica
que contenía 2 mg de polivinilpirrolidona. Se añadieron 2
mg de estearato de magnesio a los gránulos secos, y se
produjo una tableta por un procedimiento de compresión.

Ejemplo 8

25 Por el método descrito en el Ejemplo 7 se pre-
pararon tabletas que contenían cada uno de los siguientes
compuestos, como ingredientes activos: 4,6-dioxo-5-N-metil-
pirazolo- β ,4-d γ -pirimidina, 4-oxo-5-N-etilpirazolo- β ,4-d γ -
30 -pirimidina, 4,6-dioxo-5-N-etilpirazolo- β ,4-d γ -pirimidina,



4-oxo-5-N-n-propilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 4,6-dioxo-5-N-n-propilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina.

Ejemplo 9

5 Una cápsula de gelatina dura se llenó con un polvo consistente en una mezcla de 100 mg de 4-oxo-5-N-me-tilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 100 mg de lactosa B.P., 1 mg de estearato de magnesio, y 2 mg de talco B.P.

Ejemplo 10

10

Por el método descrito en el Ejemplo 9 se pre- pararon cápsulas de gelatina dura que contenían cada uno de los siguientes compuestos como ingredientes activos: 4,6-dioxo-5-N-metilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 4-oxo-5-
15 N-etilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 4,6-dioxo-5-N-etilpira- zolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 4-oxo-5-N-n-propilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina, 4,6-dioxo-5-N-n-propilpirazolo- $\overline{3}$,4- $\overline{d7}$ -pirimidina.

La presente solicitud que corresponde a la
20 presentada en Gran Bretaña, el 20 de Mayo de 1.965, bajo el número 21396/65, se acoge a los beneficios del artícu- lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

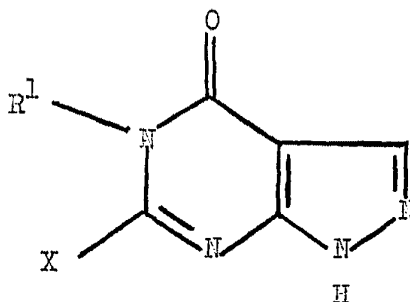
24 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten



te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

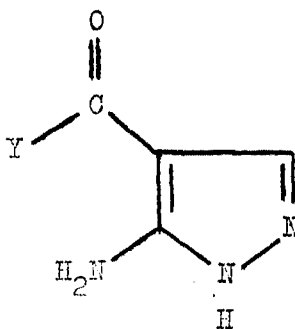
1.- Un método para la producción de un inhibidor de xantina oxidasa caracterizado porque un compuesto de fórmula I

5



I

o una forma tautomérica de él, en la cual R¹ es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, se produce a partir de un compuesto de fórmula



10

en la cual Y es un grupo NHR¹ o un grupo etoxi, haciendo reaccionar el mismo con un compuesto capaz de producir el miembro necesario de unión carbono-hidrógeno por métodos en sí conocidos.

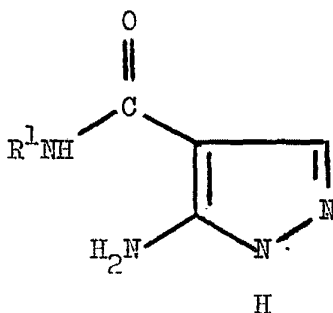
14

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación

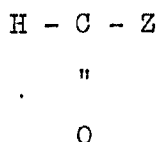
326892 12 JUL



1, caracterizado porque un compuesto de fórmula

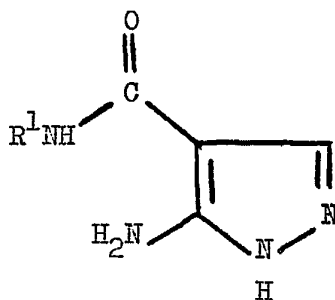


se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

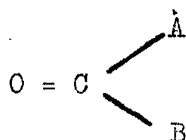


o un derivado acetal de él, en el cual Z es un grupo capaz
5 de reaccionar con un grupo amino primario tal como amino
sustituído o no sustituído, alcoxi o hidroxilo, y el inter-
metio es ciclado, si es necesario, por calentamiento en
presencia de un agente alcalino para formar un compuesto
de fórmula I en el cual X es un átomo de hidrógeno.

10 3.- Un método de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque un compuesto de fórmula



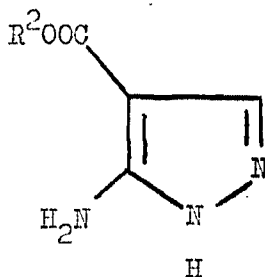
12 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



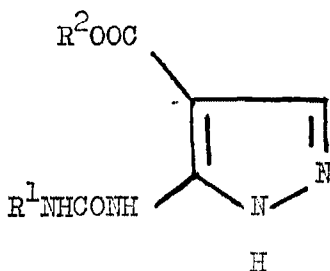
326892

5 en la cual A y B son lo mismo o diferentes y cada una de ellas es un grupo amino o alcoxi o un átomo de cloro, o tomados conjuntamente A y B representan un grupo imino, y el intermedio es ciclado, si es necesario, calentando para forma un compuesto de fórmula I en el cual X es un grupo hidroxi.

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula



10 en el cual R^2 es un grupo alcoholilo, se hace reaccionar con un compuesto R^1NCO para producir un compuesto intermedio de fórmula



13 que es ciclado por tratamiento con etanol y ácido clorhídrico para formar un compuesto de fórmula I en el cual X

326892



es un grupo hidroxilo.

5.- Un método para la producción de un inhibidor de xantina oxidasa.

5. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 FEB. 1967.

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Fdo.