

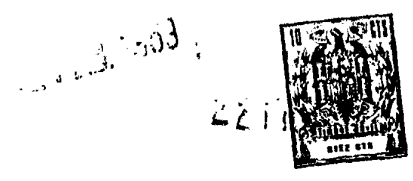
363208

SECRETARIA
DE ECONOMIA
Y FINANZAS
A-61
K

P.- 40.636

Case B 211

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN METODO PARA PREPARAR PIRAZOLO-(3,4-d)PIRIMIDINAS"
(Clase Internacional Co7d)

14.2.69



La presente invención se refiere a un método para sintetizar pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas.

5 La 4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina, conocida también como alopurinol, es activa como inhibidor de la enzima xantinaoxidasa, que cataliza la oxidación de la mayoría de las purinas a ácido úrico, en vivo. Así, se ha hallado que el alopurinol alivia los síntomas de gota, ya que hace disminuir grandemente la cantidad de ácido úrico formado. De igual manera, retarda la oxidación de 6-mercap-
10 topurina a ácido 6-tioúrico, permitiendo así emplear menores dosis de 6-mercaptipurina.

El alopurinol se administra a los pacientes en dosis relativamente grandes, generalmente comprendidas entre 100 y 800 mg por persona y día, pero a veces en dosis
15 aún más grandes. Además, el alopurinol se administra durante períodos prolongados.

Por tanto, la pureza del producto tiene una importancia aún mayor que en el caso de la mayoría de los productos farmacéuticos. Se ha hallado que es difícil y caro
20 eliminar del producto final algunos contaminantes. En consecuencia, tiene gran importancia práctica conseguir que un método de síntesis no solo sea cuantitativamente eficaz, sino también que el producto final sea satisfactoriamente puro.

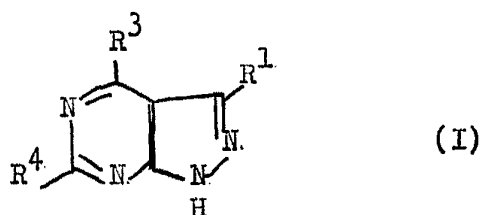
25 Son ejemplos de otras pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas que poseen valiosa actividad de inhibición de la xantinaoxidasa la 4,6-dihidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina, conocida también como oxipurinol, y la 4-mercaptopirazolo-(3,4-d)-pirimidina, conocida también como tiopurinol.

30 Se conoce un cierto número de métodos de síntesis

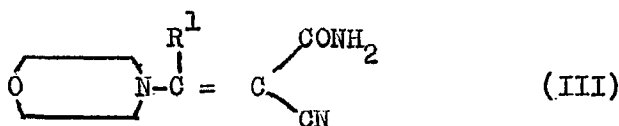


sis de pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas tales como las antes des-
critas. Por ejemplo, el alopurinol se puede preparar ha-
ciendo reaccionar etoximetilmalonodinitrilo con hidracina
para obtener 3-amino-4-cianopirazol, hidrolizando el 3-ami-
no-4-cianopirazol a 3-amino-4-carboxamidopirazol, y hacien-
do reaccionar el 3-amino-4-carboxamidopirazol con forma-
mida y/o ácido fórmico. El oxipurinol se puede preparar por
un camino de síntesis similar, usando urea en vez de forma-
mida y/o ácido fórmico.

Se ha hallado ahora que ciertas pirazolo-(3,4-d)-
pirimidinas, incluso las antes mencionadas, se pueden pre-
parar por un nuevo camino de síntesis. Así, según la presen-
te invención, se proporciona un método para preparar un com-
puesto de fórmula (I):

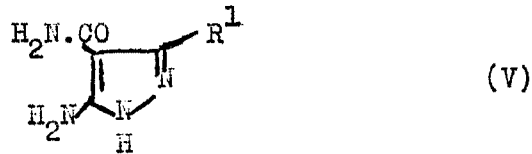


donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^3 es un grupo hidroxilo
o un grupo mercapto, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un
grupo hidroxilo, con la salvedad de que R^4 no es grupo hi-
droxilo cuando R^3 es un grupo mercapto; el cual método com-
prende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):





con hidracina, produciendo un compuesto de fórmula (V):



5

y hacer reaccionar un compuesto de fórmula(V) con urea, o con formamida y/o ácido fórmico, produciendo un compuesto de fórmula (I).

10

La reacción de un compuesto de fórmula (III) con hidracina se efectúa convenientemente en presencia de calor. El compuesto de fórmula (V) producido en la reacción es una base, pero si se ha de aislar se convierte preferiblemente en una sal, por reacción con un ácido, deseablemente en una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido sulfúrico.

15

Un compuesto de fórmula (I), así producido por la secuencia completa, se puede convertir en un compuesto diferente de fórmula (I), por métodos normales. Por ejemplo, la 4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina se puede convertir en 4-mercaptopirazolo-(3,4-d)-pirimidina, por reacción con un sulfuro tal como pentasulfuro de fósforo. Cuando se produce por el método de la presente invención una 3-alcoholpirazolo-(3,4-d)-pirimidina de fórmula (I), el grupo 3-alcoholo puede ser eliminado, por oxidación a grupo carboxilo seguida por descarboxilación de este grupo.

20

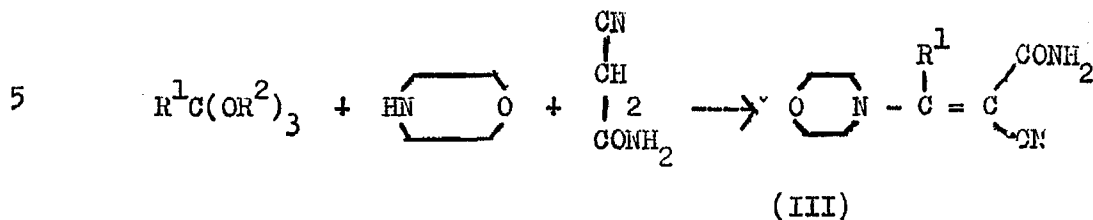
25

También se ha hallado según la presente invención que se puede preparar un compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar un compuesto $\text{R}^1\text{C}(\text{OR}^2)_3$, donde R^2 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

30



preferiblemente es un grupo etilo, con cianoacetamida y morfolina, según el esquema de reacción:



10 En este método, el compuesto $\text{R}^1\text{C}(\text{OR}^2)_3$ y la morfolina se emplean ventajosamente en ligero exceso, cada uno, por ejemplo de aproximadamente 20%. También es deseable un disolvente polar moderadamente volátil, que sirve tanto para moderar la reacción como para perfeccionar la calidad del producto cristalino. El acetonitrilo es el disolvente preferido, pero se puede usar un alcohol que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como butanol o isopropanol. En el transcurso de la reacción se forma un alcohol R^2OH , que por tanto está siempre presente en el disolvente del que cristaliza el producto. La morfolina es tanto reactivo como catalizador. Preferiblemente, los materiales de

15

20

partida para la preparación de un compuesto de fórmula (III) se mezclan entre sí y luego se calientan a reflujo, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 120°C.

25 Un cierto número de otras aminas, tales como anilina, anilinas sustituidas, piperidina y bencilamina, actúan de manera formalmente similar a la de la morfolina; por ejemplo, las 3-anilino-2-cianoacrilamidas son compuestos conocidos. Sin embargo, para el presente fin, las bases más fuertes, tal como la piperidina y bencilamina, y las anili-

30

22 FEB. 1969



nas, presentan desventajas importantes. Por ejemplo, las anilinas dan en todas las etapas productos "analíticamente" puros, pero que están profundamente coloreados. La eliminación de estos contaminantes coloreados es prohibitivamente cara. La desventaja de las bases más fuertes, tal como la piperidina, es que también catalizan reacciones de la cianoacetamida consigo misma, formando derivados de piridina que son difíciles de eliminar y son intolerables en el compuesto final. Sin embargo, la morfolina (pK_a aproximadamente igual a 8,3) tiene la ventaja de que su débil basicidad la hace mal catalizador para la autocondensación de la cianoacetamida. La morfolina tiene también la ventaja de que le falta la reactividad aromática de las anilinas, y por tanto no se forman productos secundarios coloreados, que probablemente son polímeros. Además, la morfolina tiene la ventaja de que el compuesto de fórmula (III) tiene propiedades físicas favorables, y se puede aislar fácilmente con buen rendimiento y gran pureza. Así, se puede efectuar una secuencia total de reacción, que comprende la preparación de un compuesto de fórmula (III) y su conversión a compuesto de fórmula (I), según se ha descrito antes, sin que sea necesario recristalizar ninguno de los compuestos intermedios.

El método de la presente invención es particularmente preferido cuando R^1 es un átomo de hidrógeno, debido a que los productos finales, es decir, los compuestos de fórmula (I), son las importantes pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas alopurinol, oxipurinol y tiopurinol. Se ha hallado que por el presente método se produce el compuesto de fórmula (I) en estado de pureza muy grande, y también con



muy buen rendimiento. Como ya se ha dicho, la pureza del producto es muy importante en un camino de preparación de un compuesto farmacéutico tal como el alopurinol.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo.

10 La presente invención proporciona también los nuevos compuestos de fórmula (III), siendo particularmente valiosa la 3-morfolino-2-cianoacrilamida, y en aún otro aspecto proporciona un método para preparar los compuestos de fórmula (III), según se ha descrito antes.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención

15

Ejemplo 1

3-morfolino-2-cianoacrilamida

20 Se calentó a reflujo durante 4 horas una mezcla agitada de cianoacetamida (63 g), ortoformato de trietilo (134 g), morfolina (82,5 g) y acetonitrilo (37,5 ml). La temperatura inicial de reflujo fué 117°C, y la temperatura final de reflujo fué 82°C.

25 Al final del periodo de reflujo se enfrió la mezcla a 30°C, y el precipitado cristalino pesado fué recogido y lavado con 2 x 75 ml de etanol. Se secó el producto bajo vacío, a 30°C. Peso, 111 g. Rendimiento, 82%. P.f., de 173 a 175°C.

30

Ejemplo 2



Hemisulfato de 3-aminopirazolo-4-carboxamida

Se añadió a agua (253 ml) a 60°C 3-morfolino-2-
-cianoacrilamida (63,4 g) e hidrato de hidracina técnico,
5 al 85% (22,7 g). La mezcla fué calentada rápidamente a
95°C, y la temperatura fué mantenida por encima de 90°C du-
rante 20 min. Después se enfrió la mezcla a 60°C, y el pH
se ajustó cuidadosamente a 1,5, por adición de una mezcla
de ácido sulfúrico (45,7 g) y hielo (45,7 g). La mezcla
10 de reacción acidificada fué enfriada a 5°C, y el producto
cristalino fué recogido y lavado con agua fría (2 x 100 ml)
y acetona (2 x 50 ml). El producto fué secado bajo vacío
a 80°C. Peso, 5,8 g. Rendimiento, 95%. P.f., de 237 a
239°C.

15

Ejemplo 3

4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina

Se agitó y calentó a 145°C una suspensión de he-
20 misulfato de 3-aminopirazolo-4-carboxamida (113 g) en for-
mamida (325 ml). La reacción se mantuvo a 145°C durante
5 horas. Después se enfrió la (mezcla de) reacción a 30°C,
y el producto fué recogido y lavado con formamida (2 x 50
ml), agua (2 x 150 ml) y acetona (2 x 100 ml). Peso de pro-
25 ducto crudo, 79 g. El producto crudo fué recristalizado
por disolución en una solución hecha con hidróxido sódico
(25 g) en agua (1200 ml), con tratamiento a 25°C con car-
bón orgánico (8 g), seguida por reprecipitación por adi-
ción de ácido clorhídrico concentrado hasta pH 5. El pro-
30 ducto fué recogido y lavado con agua fría (2 x 300 ml) y
acetona (2 x 200 ml), y secado bajo vacío a 60°C. Peso,
70 g. Rendimiento, 80%.

14.2.69



Ejemplo 4

3-metil-3-morfolino-2-cianoacrilamida

5 Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla
agitada de cianoacetamida (84 g), ortoacetato de trietilo
(178 g) y morfolina (108 g). La temperatura inicial de re-
flujo fué 104°C, y la temperatura final de reflujo fué 89°C
Al final del periodo de reflujo se añadió acetnitrilo (50
10 ml), se enfrió la mezcla a 25°C, se recogió el precipitado
cristalino, y se lavó con 2 x 100 ml de etanol frio. Peso,
104,7 g. Rendimiento, 53%. Una muestra fué recristaliza-
da con etanol, en forma de agujas blancas con p.f. de 173
a 174,5°C.

15

Ejemplo 5

3-etil-3-morfolino-2-cianoacrilamida

20 Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla
agitada de cianoacetamida (84 g), ortopropionato de trie-
tilo (193 g) y morfolina (108 g). La temperatura inicial
de reflujo fué 121°C, y la temperatura final de reflujo
fué 91°C. Al final del periodo de reflujo se añadió aceto-
25 nitrilo (50 ml), se enfrió la mezcla a 25°C, se recogió el
precipitado cristalino, y se lavó con 2 x 100 ml de etanol
frio. Peso, 87 g. Rendimiento, 42%. Una muestra fué re-
cristalizada con etanol, en forma de agujas blancas con
p.f. igual a 158°C.

30



Ejemplo 6

3-morfolino-2-cianoacrilamida

5 Se introdujeron cianoacetamida (67,4 kg), orto-
formato de trietilo (143,9 kg), morfolina (88,2 kg) y aceto-
nitrilo (33,0 kg) en un reactor adecuado, de (378,5)litros
provisto de agitador y condensador de reflujo. La tanda
10 fué calentada a reflujo, y se continuó el reflujo durante
4 horas.

 La temperatura inicial de reflujo debe ser mayor
de 100°C, y la temperatura final de reflujo debe ser aproxi-
madamente 82°C. En operaciones en gran escala, como esta,
es preferible sembrar 3-morfolino-2-cianoacrilamida en la
15 tanda periódicamente, y más preferiblemente cada 30 min
aproximadamente, después del reflujo inicial, hasta que es
evidente una precipitación copiosa.

 Una vez completado el periodo de reflujo, la tan-
da fué enfriada rápidamente a 30°C \pm 1°C, y centrifugada.
20 El líquido de lavado fué una mezcla de alcohol inferior
(74,9 kg), agua (10,7 litros) y hielo (10,7 kg). La 3-mor-
folino-2-cianoacrilamida se secó bajo vacío, a 30°C.

Ejemplo 7

Hemisulfato de 3-aminopirazol-4-carboxamida

25 Se añadió agua (210,5 litros) a un reactor calen-
tado a 70°C. Se añadió 3-morfolino-2-cianoacrilamida(52,8
30 kg), y se reajustó la temperatura a 70°C. Se vació la ca-



5 misa de alrededor del reactor, y se añadió al reactor hidrato de hidracina al 85% (18,1 kg). El calor de reacción hizo que la temperatura se elevase hasta de 95 a 100°C en un periodo de 5 min. Diez minutos después de la adición de la hidracina se enfrió la mezcla de reacción hasta de 55 a 60°C, y se añadió cuidadosamente una mezcla de ácido sulfúrico (37,5 kg) y hielo (37,5 kg), hasta un pH igual a 1,5 ± 0,2. La tanda fué enfriada hasta preferiblemente de 0 a 5°C, y centrifugada. Fué lavada con agua (66,6 litros).

10 La cantidad exacta de ácido requerido puede variar, ya que se pierde algo del exceso de hidracina y de la morfolina desprendida en el transcurso de la reacción.

Ejemplo 8

15

4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina

20 En un reactor con buena purga a la atmósfera se cargaron formamida (244,8 kg) y hemisulfato de 3-aminopirazol-4-carboxamida (71,6 kg). La mezcla fué calentada hasta de 140 a 145°C, y mantenida a esta temperatura durante 5 horas. Luego fué enfriada hasta preferiblemente de 5 a 10°C, y centrifugada. La torta fué lavada con formamida (50,6 kg), seguida por agua (89,2 kg).

25

Ejemplo 9

3-amino-5-etilpirazolo-4-carboxamida

30

Se agitaron juntos a temperaturas ambiente 3-etil-3-morfolino-2-cianoacrilamida (52,25 g), agua (200 ml) e



227

5 hidrato de hidricina al 85% (15 ml), durante 1 hora, y luego se calentaron a de 45 a 60°C durante 15 min. Después se enfrió la (mezcla de) reacción hasta 5°C, y el producto fué recogido, lavado con acetona y secado bajo vacío a 50°C. Peso, 31,7 g. P.f. de 190 a 191°C tras recristalizar con agua. $C_{6}H_{10}N_{4}O$ requiere: C, 46,74; H, 6,53; N, 36,34. Hallado: C, 46,64; H, 6,53; N, 36,46%.

Ejemplo 10

10

3-etil-4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina

15 Se calentaron juntos 3-amino-5-etilpirazolo-4-carboxamida (18,5 g) y formamida (64,15 ml), a 140°C, durante 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 5°C, y el producto fué recogido y lavado con formamida (20 ml) y agua (50 ml). Luego se disolvió el producto en una solución de hidróxido sódico (45 g) en agua (180 ml), y la solución fué tratada a temperatura ambiente con carbón orgánico (Darco G-60) (3,6 g). El filtrado, una vez
20 eliminado el carbón orgánico, fué calentado a 60°C, y el pH se ajustó a 5, a esa temperatura, por adición de ácido acético glacial. La mezcla fué enfriada a 5°C, y el producto puro fué recogido, lavado con agua (200 ml) y secado
25 bajo vacío a 60°C. Peso, 11,7 g. P.f. de 275 a 276,5°C. $C_{7}H_{8}N_{4}O$ requiere: C, 50,92; H, 4,88; N, 33,90. Hallado: C, 50,54; H, 4,89; N, 33,86%.

Ejemplo 11

30



3-n-butyl-3-morpholino-2-cianoacrilamida

5 Se calentaron juntos cianoacetamida (10,6 g),
ortovalerato de trimetilo (24,6 g) y morfolina (13,8 ml),
a la temperatura de reflujo (120°C---→ 76°C) durante 2,5
horas. Se enfrió la (mezcla de) reacción, y el producto
cristalino fué recogido y lavado con etanol. Peso, 13,5 g.
P.f. de 185 a 187°C tras recrystalizar con etanol. $C_{12}H_{19}N_3O_2$ requiere: C, 60,85; H, 8,02; N, 17,70. Hallado:
10 C, 60,85; H, 8,25; N, 17,30%.

Ejemplo 12

3-amino-5-n-butilpirazolo-4-carboxamida

15 Se calentaron juntos 3-n-butyl-3-morpholino-2-
cianoacrilamida (23,7 g), agua (72,5 ml) e hidrato de hi-
dracina al 85% (5,9 ml), a 60°C, durante 1 hora, al cabo
de la cual se había consumido completamente el material de
partida, a juzgar por la espectroscopía ultravioleta. La
mezcla de reacción fué enfriada hasta 5°C, y el producto
cristalino fué recogido, lavado con agua y secado. Peso,
20 13,4 g. P.f. de 160 a 162°C tras recrystalizar con agua.
 $C_8H_{14}N_4O$ requiere: C, 52,75; H, 7,76; N, 30,74. Hallado:
25 C, 52,53; H, 7,85; N, 30,79%

Ejemplo 13

3-n-butyl-4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina

30

22 FEB



5 Se calentaron juntas 3-amino-5-n-butilpirazolo
-4-carboxamida (12,7 g) y formamida (38 ml), a 140°C duran-
te 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta
5°C, y el producto fué recogido y lavado con formamida fría
(15 ml). La torta de filtración fué disuelta en agua (150
ml) e hidróxido sódico 10 N (3,1 ml), y la solución fué
tratada con carbón orgánico (Darco G-60) (1 g) a tempera-
tura ambiente. El filtrado, tras eliminar el carbón orgá-
nico, fué calentado a 60°C, y el pH se ajustó a 5,5 usando
10 ácido acético glacial. La suspensión fué enfriada hasta
5°C, y el producto puro fué recogido, lavado con agua, y
secado bajo vacío a 50°C. Peso, 11,4 g. P.f. de 236 a
238°C. $C_9H_{12}N_4O$ requiere: C, 56,25; H, 6,30; N, 29,20.
Hallado: C, 56,05; H, 6,45; N, 29,32%.

15 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Gran Bretaña con fecha 2 de Febrero de 1.968,
bajo el número 5397/68 se acoge a los beneficios del Artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

20

REIVINDICACIONES

25

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 siguien-
tes:

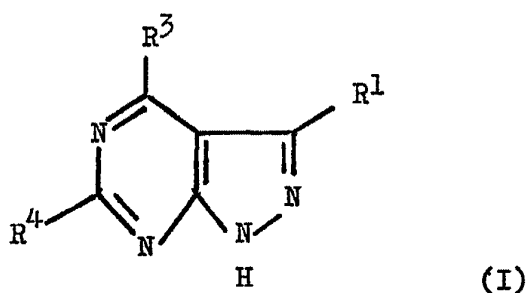
30

1.- Método para preparar pirazolo-(3,4-d)pirimi-

dinas de fórmula (I):



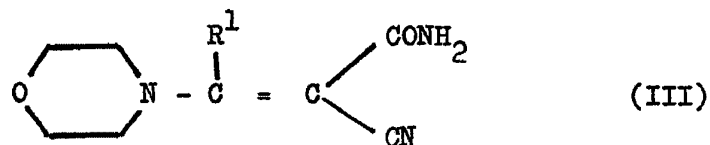
5



10

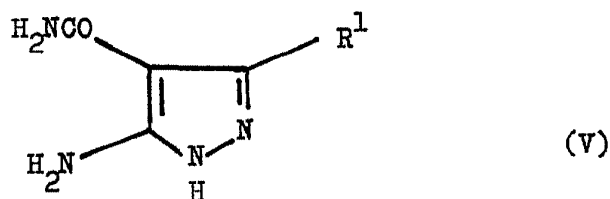
donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R³ es un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con la salvedad de que R⁴ no es grupo hidroxilo cuando R³ es un grupo mercapto; el cual método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

15



20

con hidracina, produciendo un compuesto de fórmula (V):



25

y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con urea o con formamida y/o ácido fórmico, produciendo un compuesto de fórmula (I).

30

10.6.70.

2.- Método según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (III) se prepara haciendo reaccionar con cianoacetamida y morfolina un compuesto R¹C (OR²)₃,

15 JUN



donde R^2 es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 se define como en la reivindicación 1.

5 3.- Método para preparar un compuesto de fórmula (III) según se define en la reivindicación 1, el cual método comprende hacer reaccionar con cianoacetamida y morfolina un compuesto $R^1C(OR^2)_3$, donde R^1 se define como en la reivindicación 1 y R^2 como en la reivindicación 2.

10 4.- Método para preparar pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas, en particular 4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina, donde se hace reaccionar ortoformato de trietilo con cianoacetamida y morfolina, produciendo 3-morfolino-2-cianoacrilamida; la 3-morfolino-2-cianoacrilamida se hace reaccionar con hidracina, produciendo 3-amino-4-carboxamidopirazol; y el 3-amino-4-carboxamidopirazol se ha-
15 ce reaccionar con formamida y/o ácido fórmico.

20 5.- Método para preparar pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas, en particular 4,6-dihidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina, donde se hace reaccionar ortoformato de trietilo con cianoacetamida y morfolina, produciendo 3-morfolino-2-cianoacrilamida; la 3-morfolino-2-cianoacrilamida se hace reaccionar con hidracina, produciendo 3-amino-4-carboxamidopirazol; y el 3-amino-4-carboxamidopirazol se hace reaccionar con urea.

25 6.- Método para preparar pirazolo-(3,4-d)-pirimidinas, en particular 4-mercaptopirazolo-(3,4-d)-pirimidina, donde la 4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina, cuando es preparada según la reivindicación 4, se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo.

30
10.6.70.

7.- Un método para preparar pirazolo-(3,4-d)

15 A



pirimidinas.

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

La presente Memoria consta de diecisiete ho-
5 jas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 15 JUN. 1970

P. A.

Alberto de Alarcón
Por Poder

G.D.S.
10.6.70.