

P. 44.949  
Case B211 (Div.)

380767

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 <i>P.61</i>
SUBCLASE	D <i>K</i>

Memoria descriptiva

380767<sup>0</sup>



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FUNDATION LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

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

por: "UN METODO PARA PREPARAR 3 AMINO-PIRAZOLO-4-CARBOXAMIDA  
SUSTITUIDA EN POSICION CINCO".

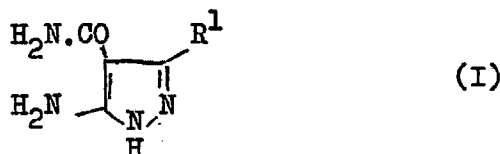
(Clase Internacional CO7d)

5.7.70

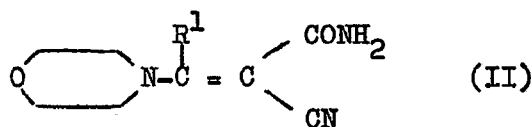


La presente invención se refiere a un método para sintetizar 3-amino-pirazolo-4-carboxamida sustituida en posición 5.

Según la presente invención, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I):

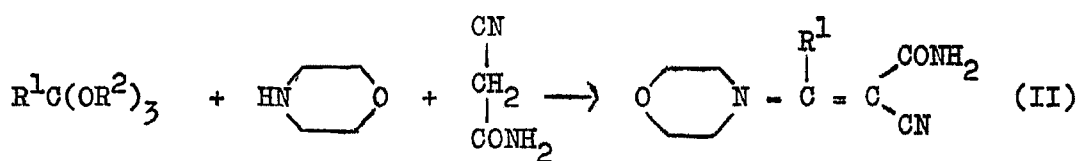


donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el cual método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



La reacción de un compuesto de fórmula (II) con hidracina se efectúa convenientemente en presencia de calor. El compuesto de fórmula (I) 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.

También se ha hallado según la presente invención que se puede preparar un compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto R<sup>1</sup>C(OR<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, donde R<sup>2</sup> es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente es un grupo etilo, con cianoacetamida y morfolina, según el esquema de reacción:



30



En este método, el compuesto  $R^1C(OR^2)_3$  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 partida para la preparación de un compuesto de fórmula (II) se mezclan entre sí y luego se calientan a reflujo, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 120°C.

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 anilinas, 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 com-

5.7.70

380767



10

5 puesto 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  
10 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 (II) tiene propiedades físicas favorables, y se puede aislar fácilmente con  
15 buen rendimiento y gran pureza. Así, se puede efectuar una secuencia total de reacción, que comprende la preparación de un compuesto de fórmula (II) y su conversión a compuesto de fórmula (I), según se ha descrito antes, sin que sea necesario recristalizar ninguno de los compuestos intermedios.

15 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 importantes productos de partida para la obtención de compuestos de pirazolo-(3,4-d)-piridinas alopurinol, oxipurinol y tiopurinol de gran importancia terapéutica. Se ha hallado que utilizando el compuesto I obtenido por el presente método se producen los compuestos de  
20 pirazolo-(3,4-d)-pirimidina en estado de pureza muy grande, y también con muy buen rendimiento, siendo la pureza del  
25 producto muy importante en un camino de preparación de un compuesto farmacéutico tal como el alopurinol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una sal del compuesto I.

30 La presente invención proporciona también los nuevos compuestos de fórmula (II), siendo particularmente va-

380767



liosa la 3-morfolino-2-cianoacrilamida, y en aún otro aspecto proporciona un método para preparar los compuestos de fórmula (II), según se ha descrito antes.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

3-morfolino-2-cianoacrilamida

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.

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.

Ejemplo 2

3-metil-3-morfolino-2-cianoacrilamida

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 reflujo fué 104°C, y la temperatura final de reflujo fué 89°C. Al final del periodo de reflujo se añadió acetonitrilo (50 ml), se enfrió la mezcla a 25°C, se recogió el precipitado cristalino, y se lavó con 2 x 100 ml de etanol frío. Peso, 104,7 g. Rendimiento 53%. Una muestra fué recristalizada con etanol, en forma de agujas blancas con p.f. de 173 a 174,5°C.

380767



### Ejemplo 3

#### 3-etil-3-morfolino-2-cianoacrilamida

5 Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla agitada de cianoacetamida (84 g), ortopropionato de trietil-  
lo (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 acetonitrilo (50 ml), se enfrió la mezcla a 25°C, se recogió el precipitado cristalino, y se lavó con 2 x 100 ml de etanol  
10 frío. Peso, 87 g. Rendimiento 42%. Una muestra fué recristalizada con etanol, en forma de agujas blancas con p.f. igual a 158°C.

### Ejemplo 4

#### 3-morfolino-2-cianoacrilamida

15 Se introdujeron cianoacetamida (67,4 kg), ortoformato de trietilo (143,9 kg), morfolina (88,2 kg) y acetonitrilo (33,0 kg) en un reactor adecuado, de (378,5) litros, provisto de agitador y condensador de reflujo. La tanda fué calentada a reflujo, y se continuó el reflujo durante  
20 4 horas.

La temperatura inicial de reflujo debe ser mayor de 100°C, y la temperatura final de reflujo debe ser aproximadamente 82°C. En operaciones en gran escala, como esta, es preferible sembrar 3-morfolino-2-ciano-acrilamida en la  
25 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 tanda fué enfriada rápidamente a 30°C ± 1°C, y centrifugada.  
30 El líquido de lavado fué una mezcla de alcohol inferior



(74,9 kg), agua (10,7 litros) y hielo (10,7 kg). La 3-morfolino-2-cianoacrilamida se secó bajo vacío, a 30°C.

Ejemplo 5

3-amino-5-etilpirazolo-4-carboxamida

5 Se agitaron juntos a temperatura ambiente 3-etil-3-morfolino-2-cianoacrilamida (52,25 g), agua (200 ml) e hidrato de hidracina 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  
10 recogido, lavado con acetona y secado bajo vacío a 50°C. Peso, 31,7 g. P.f. de 190 a 191°C tras recrystalizar con agua.  $C_6H_{10}N_4O$  requiere: C, 46,74; H, 6,53; N, 36,34. Hallado: C, 46,64; H, 6,53; N, 36,46%.

Ejemplo 6

15 3-n-butil-3-morfolino-2-cianoacrilamida

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: C, 60,85; H, 8,25; N, 17,30%.

Ejemplo 7

25 3-amino-5-n-butilpirazolo-4-carboxamida

Se calentaron juntos 3-n-butil-3-morfolino-2-cianoacrilamida (23,7 g), agua (72,5 ml) e hidrato de hidracina 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  
30

5.7.70

380767



de reacción fué enfriada hasta 5°C, y el producto cristali-  
 lino fué recogido, lavado con agua y secado. Peso, 13,4 g.  
 P.f. de 160 a 162°C tras recristalizar con agua.  $C_8H_{14}N_4O$   
 requiere: C, 52,75; H, 7,76; N, 30,74. Hallado: C, 52,53;  
 5 H, 7,85; N, 30,79%.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
 sentada en Gran Bretaña, el 2 de febrero de 1.968, bajo el  
 Nº 5397/68, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del  
 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

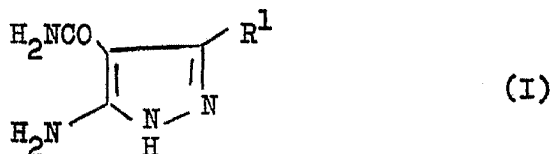
10

#### REIVINDICACIONES

15

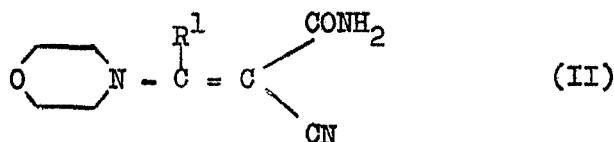
Los puntos de invención propia y nueva, que se  
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-  
 tes:

1. Un método para preparar 3 amino-pirazolo-4-  
 carboxamida sustituida en posición cinco, de fórmula gene-  
 20 ral (I)



25

donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que  
 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, cuyo  
 método comprende hacer reaccionar con hidrazina un compues-  
 to de fórmula (II):



5.7.70



donde  $R^1$  se define como anteriormente.

2. Método según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar con cianoacetamida y morfolina un compuesto  $R^1C(OR^2)_3$ , donde  $R^2$  es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^1$  se define como en la reivindicación 1.

3. Método según la reivindicación 2, donde la reacción entre  $R^1C(OR^2)_3$ , cianoacetamida y morfolina tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 60° a aproximadamente 120°C.

4. Método según la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (I) no son recristalizados.

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde  $R^2$  es un grupo etilo.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, donde el compuesto  $R^1C(OR^2)_3$  y la morfolina se emplean, cada uno, en exceso de aproximadamente 20%.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde la reacción del compuesto  $R^1C(OR^2)_3$  con cianoacetamida y morfolina tiene lugar en presencia de un disolvente polar.

9. Método según la reivindicación 8, donde el disolvente polar es acetonitrilo.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, donde la reacción de un compuesto de fórmula (II) con hidrazina se efectúa en presencia de calor.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones

5.7.70



nes 1 a 10 donde se aisla un compuesto de fórmula (I) en forma de sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para preparar 3 amino-pirazolo-4-carboxamida sustituida en posición cinco.

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

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUL 1970

P.A.

10

Ministerio de Hacienda  
Por Poder. *[Handwritten signature]*

15

20

25

*[Large handwritten signature]*  
30  
JQ  
5.7.70

380767