

382813



SECCION TECNICA
CLASIFICACION IPC
CLASE <u>B01</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>k</u>

memoria descriptiva

382813

382813

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

Que se solicita en ESPAÑA, por VEINTE
AÑOS, a favor de Dr. GEORG HENNING,
chem. pharm. Werk GmbH, de nacionalidad
alemana, residente en Komturstraße 19-20,
BERLIN 42 (Alemania) por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA ELABORACION DE 4-HIDROXI-PIRAZOLO
(3,4-D)PIRIMIDINA"

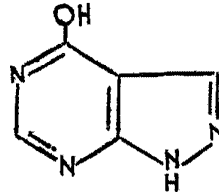
.. 00 ..

382813

17 AGO



La invención se refiere a un procedimiento para la elaboración de 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina, según la fórmula



5.-

4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)pirimidina, que también puede designarse con el nombre vulgar de alopurinol, es una importante sustancia farmacológica activa

10.-

que cohibe la enzima xantinoxidasa. Este compuesto puede utilizarse por tanto, como remedio curativo del artritismo.

15.-

A tenor de la Memoria alemana de Patente 1.118.211, puede obtenerse 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina, por reducción de 4-hidroxi-6-mercapto-pirazolo(3,4-d)

20.-

pirimidina con níquel Raney. La composición de partida para la aplicación de este procedimiento, ha de prepararse según un sistema bastante complicado. En la Memoria de Patente alemana 1.067.030, se señala un procedimiento para la elaboración de este compuesto de partida. Según esta Memoria de Patente,



17 AG

- se transforma primeramente el pirazol-3,4-ácido dicarboxílico con cloruro de tionilo, en el cloruro diácido correspondiente, tras de lo cual se transforma el cloruro diácido con amoníaco en
- 5.- pirazol-3,4-dicarboxilamida. Esta última se oxida con hipoclorito sódico alcalino, tras de lo cuál se obtiene 4,6-dihidroxipirazolo(3,4-d)pirimidina. Mediante una transformación selectiva del grupo mercapto en posición 6 por medio de pentasulfuro fosfórico, se llega al que se considera material
- 10.- de partida para la iniciación del procedimiento mencionado, concretamente el 4-hidroxi-6-mercapto-pirazolo(3,4-d)pirimidina. Sobre todo la última etapa mencionada suele plantear dificultades, ya
- 15.- que en el tratamiento con pentasulfuro sódico, también el grupo hidróxido que figura en 4ª posición, puede transformarse en un mercaptogruppo.
- Según un procedimiento descrito en "J. Am. Chem. Soc.", Volumen, 78, páginas 784 y siguientes (1956),
- 20.- puede obtenerse 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina,

4
382813

17 AGO.



- transformando con hidracina, etoximetilenmalondi
nitrilo, en cuyo caso se obtiene primeramente
3-amino-4-ciano-pirazol. El tratamiento de este
producto con H_2SO_4 , dá como resultado una hidrólisis
5.- del cianogruppo en amidogruppo del ácido carboxílico,
de modo que se obtiene 5-amino-4-carboxamido-pira
zol. La reacción de este producto con formamida,
produce 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina.
La presente invención tiene la finalidad de aportar
10.- un procedimiento para la elaboración de 4-hidroxi-
pirazolo(3,4-d)pirimidina, de características más
sencillas y económicas.
Ha sido demostrado que se obtiene con mayor sim-
plicidad el 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina
15.- deseado, cuando se parte de un compuesto con una
estructura pirimidínica ya realizada, constituyendo
posteriormente el núcleo pirazólico sobre el nú-
cleo pirimidico.
Por lo tanto y según la invención, un procedimien
20.- to para la elaboración de 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)



- pirimidina, se caracteriza porque (a) se transforma el 4,6 dicloro-5-formil-pirimidina en un disolvente inerte a temperaturas entre -30 y $+10^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -20 y 0°C , y en especial
- 5.- entre -15 y -10°C , en presencia de una amina terciaria con hidracina, y (b) porque el 4-cloro-pirazolo(3,4-d)pirimidina así obtenido, se transforma en 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina, con una lejía y bajo los efectos del calor.
- 10.- El material de partida para la reacción mencionada, concretamente el 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina, puede obtenerse siguiendo un sencillo procedimiento que se describe en "Monatshefte für Chemie", Volumen 96, página 1567 (1965). De acuerdo con
- 15.- este procedimiento, se transforma el 4,6-dihidroxi-pirimidina simultáneamente con POCl_3 y dimetilformamida, con lo que se obtienen el 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina con mayor rendimiento. El material inicial para esta etapa, concretamente el
- 20.- 4,6-dihidroxido-pirimidina, puede obtenerse --



fácilmente a partir de la malonamida y de la formamida.

- Teóricamente sería también posible partir, para la fabricación de 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina, de 4-hidroxi-5-formil-6-cloro-pirimidina, transformándola con hidracina. Sin embargo, los ensayos realizados en este sentido, se han revelado como erróneos.
- 5.- Si se pretende transformar con hidracina el 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina en condiciones normales de reacción, se obtiene una mezcla reactiva complicada que en lo fundamental contiene ingredientes localizados en la ciclización y sustitución entre la hidracina y las posiciones 4 y 6 de la pirimidina.
- 10.- Ha sido sorprendente el comprobar, que cuando se lleva a efecto la transformación que se comenta a temperaturas más bajas y en presencia de una amina terciaria, sólo reacciona con la hidracina un cloro del 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina, estableciéndose
- 15.-
- 20.-

382813



1970

automáticamente el enlace anular entre las posiciones 4 ó 6 de la pirimidina y el grupo formilo que aparece en la 5ª posición.

Esta reacción discurre con alto rendimiento. Por

5.- otra parte, no es necesario disociar el producto de reacción 4-cloro-pirazolo(3,4-d)pirimidina, de la mezcla reactiva, antes de que se haya procedido a la transformación con la lejía en 4-hidroxipirazolo(3,4-d)pirimidina.

10.- Para la etapa (a) pueden emplearse los disolventes inertes más variados, como, por ejemplo, el metanol u otros alcoholes primarios, secundarios o terciarios; la acetona u otras cetonas de bajo índice molecular, así como otros disolventes comerciales, como el cloruro de metileno o el tetrahidrofuran.

15.- La hidracina se emplea de preferencia en la forma de hidrato de hidracina, el cuál aparece disuelto en un disolvente, y de preferencia en el mismo utilizado para el 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina.

20.- Ejemplos de aminas terciarias susceptibles de empleo

382813

17 AGO. 1940



en la etapa (A), son: trimetilamina, trietilamina y dimetilnilina. Dentro de la expresión "amina terciaria" deben entenderse también compuestos tales como la piridina.

- 5.- De preferencia, el 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina, se va mezclando en la etapa (a) a gotas con una solución de hidracina, para impedir un exceso local de hidracina. Un exceso local de hidracina podría tener como consecuencia, la constitución de
- 10.- productos con los que reaccionarían los dos átomos de cloro del 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina.
- La amina terciaria puede exponerse con el 4,6-dicloro-5-formil-piridina. Pero también es posible añadir simultáneamente la amina terciaria a la
- 15.- hidracina, o con posterioridad. Con una temperatura de -15°C , la transformación abarca un tiempo de entre 15 a 60 minutos. Después de la transformación se dejará calentar lentamente la mezcla, por ejemplo durante una hora, a la temperatura ambiente.
- 20.- Para la etapa (b) puede eliminarse previamente

382813

382813 17 AGO.



5.- el disolvente mediante evaporación, reduciendo en caso necesario la presión. Se ha demostrado, que la transformación del 4-cloro-pirazolo(3,4-d) pirimidina en el compuesto 4-hidróxido, discurre con notable uniformidad, cuando se actúa en presencia de mercaptoetanol. Principalmente en el último sistema de trabajo, se hace innecesaria una disociación previa del disolvente.

10.- Para la etapa (b) puede añadirse con exceso lejía sódica 2 n, tras de lo cual, se mantendrá la mezcla durante una hora a 100°C. Al acidificar, se precipita el 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina deseado. El producto puede también aislarse mediante absorción en carbón activo, y elución sucesiva con metanol amoniacal acuoso.

15.- Conviene que esta reacción se lleve a cabo en una atmósfera inerte. La invención se explicará con mayor detalle valiéndose de los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

20.- A 7,04 g (0,040 Mol) de 4,6-dicloro-5-formil-piri

17 AGO. 1940



382813

- midina en 150 ml. de metanol, se instalaron en atmósfera de nitrógeno y a -15°C , durante 15 min., 2,56 ml. de hidrato de hidracina al 80% (0,040 Mol) disuelto en 22,5 ml. de metanol. Después se añadieron lentamente 5,6 ml. de trietilamina (0,040 Mol) en 10 ml. de metanol, tras de lo cuál se conservó la mezcla durante 15 min. a -15°C . Se calentó después la mezcla durante 60 min. a $+20^{\circ}\text{C}$. Después se evaporó el metanol en el vacío, y al residuo se añadieron 50 ml. de lejía sódica 2 n (0,100 Mol) manteniendo la mezcla durante una hora a 100°C . Así se obtuvieron 4,0 g. (0,030 Mol) de 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina. El rendimiento supuso un 74% de lo esperado. λ max. 250nm (n/10 HCl); $F_p > 360^{\circ}\text{C}$.
- Ejemplo 2
- Se repite el ejemplo 1, pero después de calentamiento a $+20^{\circ}\text{C}$., se añaden a la mezcla reactiva 120 ml. de lejía sódica 2n y 2,8 ml. de mercaptoetanol, calentando la mezcla durante 2 horas al reflujo.

11

382813

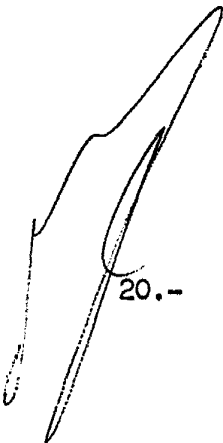


Después del enfriamiento, se acidifica. Se obtiene 4,5 g. (0,033 Mol) de 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d) pirimidina. El rendimiento es un 82% del teórico.
 λ max. 250 nm (n/10 HCl), $F_p > 360^{\circ}\text{C}$.

- 5.- Una vez descrita convenientemente la naturaleza del invento, se hace constar a los efectos oportunos que el mismo no queda limitado a los detalles exactos de esta exposición sino que por el contrario en él se introducirán aquellas modificaciones de detalle que las circunstancias y la práctica pudieran aconsejar, siempre que no se alteren las características esenciales del mismo que se resumen en las siguientes:
- 10.-

REIVINDICACIONES

- 15.- 1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE 4-HIDROXI-PIRAZOLO-(3,4-D) PIRIMIDINA", caracterizado porque (a) se transforma 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina, en un disolvente inerte y a temperaturas entre -30 y $+10^{\circ}\text{C}$, de preferencia entre -20 y 0°C , y concretamente entre -15 y -10°C , en presencia de una amina
- 20.-



382813 17 AGO. 1970



terciaria con hidracina y (b), que el 4-cloro-pirazolo(3,4-d)pirimidina así obtenido, se transforma con una lejía mediante calentamiento en 4-hidroxi-pirazolo(3,4-d)pirimidina.

- 5.- 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE 4-HIDROXI-PIRAZOLO(3,4-d)PIRIMIDINA", según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque en la etapa (a) la hidracina se añade a gotas en forma disuelta al 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina, tras de lo cuál se añade la amina terciaria, calentando después lentamente la mezcla a la temperatura ambiente.
- 10.- 3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE 4-HIDROXI-PIRAZOLO(3,4-D) PIRIMIDINA", según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado por efectuarse la etapa (b) en presencia de mercaptoetanol.
- 15.-
- 20.-

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid,

17 AGO. 1970

EL AGENTE OFICIAL,
A. L. DE LA TERRAN