

405276

12



P - 51.610

Pos-28329
Daiichi Seiyaku

Memoria descriptiva

Int. Cl.ª C07D11A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DAIICHI SEIYAKU COMPANY, LIMITED

entidad japonesa

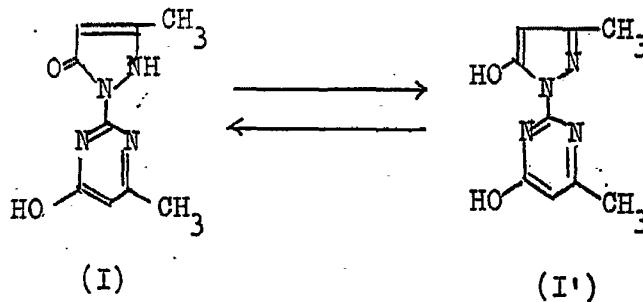
con domicilio en Nº 1-2, 3-Chome, Edobashi Nihonbashi,
Chuo-Ku, TOKYO (Japón).

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR 1-(4-METIL-6-
-HIDROXI-2-PIRIMIDINIL)-3-METIL-PIRAZOLINA-5-
-ONA (Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a un nuevo intermedio para producir 1-(4-metil-6-metoxi-2-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol (denominado más adelante mepirizol) que ha sido empleado en clínica como medicamento anti-inflamatorio excelente, y a un procedimiento para preparar el nuevo intermedio. Más particularmente, se refiere a 1-(4-metil-6-hidroxi-2-pirimidinil)-3-metilpirazolina-5-ona y a un procedimiento para preparar la misma partiendo de aminoguanidina o una de sus sales.

La 1-(4-metil-6-hidroxi-2-pirimidinil)-3-metilpirazolina-5-ona (I), compuesto objeto de la presente invención, puede representarse mediante las fórmulas estructurales siguientes:



25 El compuesto objeto de la presente invención puede convertirse directamente en mepirizol mediante un procedimiento de alcoxilación de una etapa, utilizando un agente de alcoxilación tal como el sulfato de dimetilo. Por con

405276



12 1972

siguiente, cuando el compuesto objeto de la presente inven
ción se usa para preparar mepirizol, no son necesarias dos
etapas de alcoxilación en el procedimiento convencional pa
ra la producción de mepirizol.

5 .Además, como se muestra en el esquema de reacción
anterior, el procedimiento para producir mepirizol utili-
zando el compuesto de esta invención no incluye el procedi
miento convencional para producir el derivado de pirimidi-
nilhidracina (X). Como resultado, el procedimiento para pro
ducir mepirizol ha sido acertado a tres etapas en conjunto.
10 La producción del presente intermedio se lleva a cabo de la
manera siguiente:

 Se hace reaccionar aminoguanidina o una de sus sa
les de ácido (XII) con la amida del ácido acetoacético
15 (XIII) formando con ello el derivado de l-formamidinopira-
zolona (XIV) y el compuesto que resulta se hace reaccionar
posteriormente con un acetoacetato de alcoholilo para produ-
cir el compuesto objeto de la presente invención.

 En mayor detalle, la reacción entre el compuesto
20 (XII) y el compuesto (XIII) se lleva a cabo convenientemen
te calentando los reactivos en un disolvente a una tempera
tura comprendida entre 20° y 80°C preferiblemente entre
40°C y 50°C.

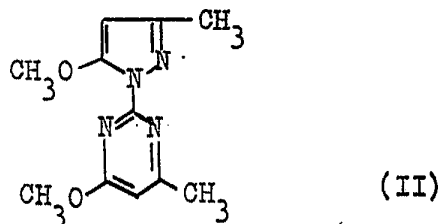
 Como disolvente puede utilizarse agua o disolven
25 tes orgánicos acuosos tales como alcohol acuoso, preferi-

blemente agua.

Hasta ahora ha sido conocida una reacción semejante para producir el compuesto (XIV) mediante el empleo de un acetoacetato de alcohol en lugar de la amida del ácido acetoacético (Véase C.A., Vol. 48, Página 165 (1954)). Sin embargo, este método no ha sido suficiente para la producción del compuesto (XIV) debido al largo tiempo de reacción (48 horas) y al rendimiento considerablemente bajo (70,5%).

Como se ha visto anteriormente el compuesto (I) puede representarse también por la fórmula (I') de su tautómero, pero el presente intermedio se define, por conveniencia, sólo mediante la fórmula (I) en la Memoria Descriptiva.

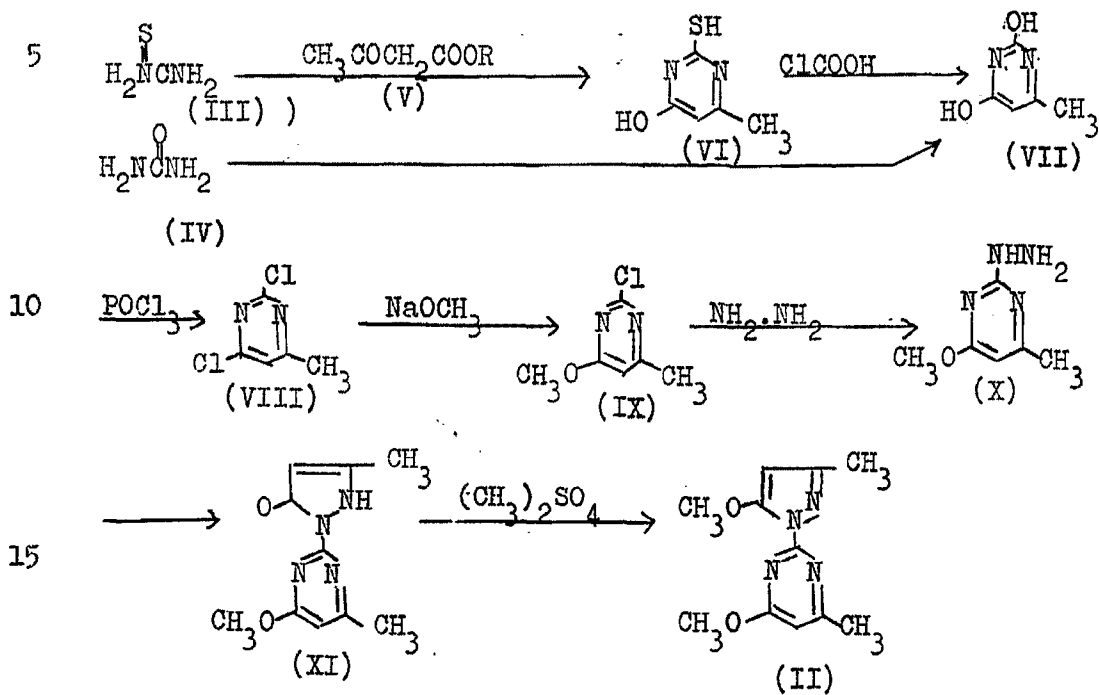
La relación química existente entre dicho intermedio y el mepirizol que tiene propiedades anti-inflamatorias excelentes, resulta clara de la comparación de la fórmula anterior con la fórmula estructural del último compuesto, que es la siguiente:



405276



Hasta la fecha el mepirizol ha sido producido según procedimientos largos y complicados, partiendo de urea o tiourea, como se indica seguidamente:



(Véase Patente de EE.UU. Nº 3426023)

20

Sin embargo, el método convencional anteriormente indicado es considerablemente desventajoso para la producción industrial, ya que requiere muchas etapas y complicadas y el uso de reactivos costosos. Por ejemplo es necesario el empleo de dos etapas de alcoxilación (VIII → IX)

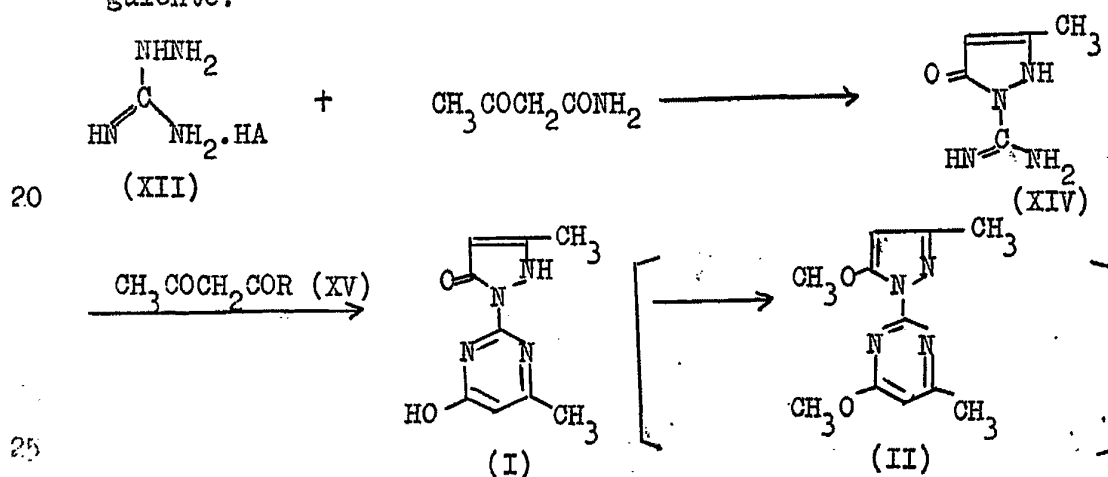
25



y (XI) \rightarrow (II)). En particular, ya que es necesaria la monoalcoxilación selectiva en posición 6 del anillo de pirimidina del compuesto (VIII) para la producción del compuesto (IX), el procedimiento desde (VIII) a (IX) debe llevarse a cabo bajo condiciones considerablemente rigurosas y es imposible evitar una cantidad pequeña de subproductos, tales como el compuesto dialcoxilado. Así pues, el procedimiento es muy desventajoso.

Por consiguiente, ha sido deseado un procedimiento industrialmente ventajoso para preparar mepirizol. Un objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio nuevo muy útil para producir ventajosamente mepirizol y proporcionar un procedimiento para producir dicho intermedio.

Según la presente invención, el intermedio puede prepararse con facilidad mediante el esquema de reacción siguiente:



405276



en las que HA significa un ácido inorgánico tal como HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₂CO₃ y semejante y R significa un grupo alcohol inferior.

Utilizando la amida del ácido acetoacético en lugar de un acetoacetato alcalino como reactivo y bajo las condiciones de reacción preferidas del método de esta invención, la reacción se completa sustancialmente en 1 a 5 horas y proporciona el compuesto (XIV) con rendimiento elevado (más de 95%). Otro mérito de esta reacción es el hecho de que el compuesto (XIV) que resulta puede separarse como base libre que es adecuada para la reacción siguiente. En mayor detalle, según el método de esta invención el amoníaco producido de la reacción de condensación del compuesto (XII) con el compuesto (XIII) neutraliza el ácido (HA) de la aminoguanidina proporcionando la base libre insoluble del compuesto (XIV).

Por otra parte, cuando se utiliza un acetoacetato de alcohol como reactivo en la reacción con el compuesto (XIII), se produce una sal del compuesto (XIV) y dicha sal es muy soluble en el medio de reacción acuoso. Por consiguiente, se necesita un procedimiento de aislamiento con objeto de recoger el compuesto que resulta en forma de base libre ya que el procedimiento que sigue debe llevarse a cabo en estado anhidro y en medio alcalino.

La reacción entre el compuesto (XIV) y el compues

405276

12 A



to (XV) se efectúa calentando los reactivos en un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre 20° y 100°C, preferiblemente entre 50° y 80°C, en presencia de un catalizador básico.

5 Como disolvente puede emplearse cualquiera que no reaccione con el compuesto (XIV) o (XV) y que pueda disolver al reactivo. Por ejemplo pueden utilizarse alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico.

10 Como catalizador básico pueden utilizarse alcoholatos, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino térreos y bases inorgánicas u orgánicas tales como amoniaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina y piperidina.

15 La cantidad del catalizador básico necesaria para la reacción oscila entre 0,5 y 3,0 moles, preferiblemente entre 1,0 y 1,5 moles por mol del compuesto (XIV).

20 Los ejemplos siguientes ilustran el método de la presente invención pero ha de entenderse que estos ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustración y no de limitación.

Ejemplo 1

25 Se añadieron 13,6 g de bicarbonato de aminoguanidina a una solución acuosa de amida del ácido acetoacético preparada a partir de 18 g de agua amoniacal al 10% y de

405276

12



8,40 g de dímero de cetena y la solución se calentó a 60° -
70°C durante 4 horas. Después de enfriar, se recogió por
filtración el precipitado que resultó, se lavó con agua y
después se secó obteniéndose 13,6 g de 1-formamidino-3-me-
5 til-5-pirazolona, que se añadieron junto con 1,74 g de ace-
toacetato de metilo a una solución de metilato sódico pre-
parada a partir de 0,35 g de sodio metálico y 10 ml de me-
tanol.

La solución se calentó a reflujo en un baño de
10 agua durante 4 horas. Después de la reacción se separó en
vacío el metanol, de la solución de reacción.

El residuo se disolvió en 35 ml de agua y se ajus-
tó el pH de la solución a 3 con ácido clorhídrico al 10%.

El precipitado resultante se recogió por filtra-
15 ción, se lavó y se secó obteniéndose 2,79 g de 1-(4-hidro-
xi-6-metil-2-pirimidinil)-3-metil-pirazolina-5-ona que te-
nia un punto de fusión de 202°C (se descompone). Rendimien-
to: 90,3%.

Cuando los cristales se recrystalizaron en una
20 solución de metanol acuoso, el punto de fusión de los cris-
tales fué de 204° a 205°C.

Análisis elemental para $C_9H_{10}N_4O_2$:

Calculado, %: C, 52,42, H, 4,89, N, 27,17

Encontrado, %: C, 52,47, H, 5,01, N, 26,94

405276

12



Ejemplo 2

Una mezcla de una solución acuosa al 50 por ciento de cianamida (8,40 g) y una solución acuosa al 40 por ciento de sulfato de hidrazina (20,3 g) se ajustó a pH 7 a
5 8 a 45°C y después se calentó la solución a 70°C durante una hora. Después de enfriar, se añadió a la solución una solución de amida del ácido acetoacético preparada partien
do de 8,40 g de dímero de cetena y 18 g de agua amoniaca
al 10%. La solución se calentó a 50°C durante 4 horas. Des
10 pués de enfriar el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó y secó obteniéndose 13,5 g de 1-formamidino-3-metil-5-pirazolona que tenía un punto de fusión de 231° a 233°C (se descompone). Rendimiento: 96,3%.

Se añadieron a 25 ml de metanol 2,1 gramos de
15 1-formamidino-3-metil-5-pirazolona, 2,07 g de carbonato potásico y 2,15 g de acetoacetato de etilo. La solución se mantuvo durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo en un baño de agua durante 3 horas. La solución se calentó entonces sustancialmente de la
20 misma manera que en el ejemplo 1, obteniéndose 2,63 g de 1-(4-hidroxi-6-metil-2-pirimidinil)-3-metil-pirazolina-5-ona que tenía un punto de fusión de 204° a 205°C (se descompone). Rendimiento: 90,3%.

Ejemplo 3

25 Una mezcla de 5,15 g de 1-(4-hidroxi-6-metil-2-

405276



5 -pirimidinil)-3-metil-pirazolina-5-ona, 5,40 g de metilato
sódico y 50 ml de dimetilacetamida se agitaron a 30°C du-
rante 30 minutos. Se añadieron a la solución unos 12,6 g de
sulfato de dimetilo y la solución se agitó entonces duran-
te 2 horas.

(Mediante este procedimiento se obtuvo con un ren-
dimiento de 65 por ciento en la mezcla de reacción, 1-(4-
-metoxi-6-metil-2-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol).

10 El disolvente se separó de la solución de reac-
ción por debajo de 60°C.

El residuo se disolvió en 20 ml de agua y se ex-
trajo con benceno. Se eliminó el benceno del extracto y el
residuo obtenido se adsorbió en una columna de alúmina. La
fracción se eluyó con ciclohexano. El producto obtenido se
15 recristalizó en agua obteniéndose 2,6 g de 1-(4-metoxi-6-
-metil-2-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol que tenía un
punto de fusión de 88°-89°C. Rendimiento: 44,4%.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en
Japón, el 31 de Julio de 1.971, bajo el N° 57675/1971 y el
5 de Agosto de 1.971, bajo el N° 59216/1971, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

405276



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para producir 1-(4-metil-6-
-hidroxi-2-pirimidinil)-3-metil-pirazolina-5-ona que com-
prende hacer reaccionar aminoguanidina o una de sus sales
con la amida del ácido acetoacético en un disolvente selec-
cionado del grupo que consta de agua y alcoholes alifáti-
cos inferiores acuosos, y hacer reaccionar después el in-
15 termedio que resulta con un acetoacetato de alcoholilo en un
disolvente inerte en presencia de un catalizador básico.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que la reacción de la aminoguanidina o una de sus sa-
les con la amida del ácido acetoacético se lleva a cabo en
agua a una temperatura comprendida entre 50º y 120ºC.

20 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que la reacción del intermedio que resulta con un
acetoacetato de alcoholilo se lleva a cabo a una temperatura
comprendida entre 50º y 80ºC.

25 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que la reacción del intermedio que resulta con un

3.1.73

pe

10



405276

5 acetoacetato de alcoholo se lleva a cabo en presencia de un catalizador básico seleccionado del grupo que consta de alcoholatos, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino térreos y bases orgánicas seleccionadas entre metilamina, dimetilamina, trimetilamina y piperidina.

5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que la cantidad del catalizador básico está comprendida entre 1,0 y 1,5 moles por mol del intermedio.

10 6^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la reacción de la aminoguanidina o una de sus sales con la amida del ácido acetoacético se lleva a cabo en agua a una temperatura comprendida entre 50^o y 120^oC y la reacción del intermedio que resulta con un acetoacetato de alcoholo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50^o y 80^oC en presencia de un catalizador básico seleccionado del grupo que consta de alcoholatos, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino térreos y bases orgánicas seleccionadas entre metilamina, dimetilamina, trimetilamina y piperidina, cuya cantidad está comprendida entre 1,0 y 1,5 moles por mol del intermedio.

25 7^a.- Un procedimiento para producir 1-(4-Metil-6-hidroxi-2-pirimidinil)-3-Metil-pirazolina-5-ona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante

Rey

405276



cede y con los fines que se han especificado.


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

10 ENE. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburo
Per Pedro



de