

405663

-8



405663 405663

memoria descriptiva

F.e. 23-4-75

Int. Cl.: C07D, C07F//A61K

CLASE DE
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

International Chemical & Nuclear Corporation.

- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

Pasadena, California (EE.UU.)
171 South Lake Avenue.

OBJETO

" Procedimiento para la obtención de compuestos inhi-
bidores de oxidasa de xantina. "

INVENTORES

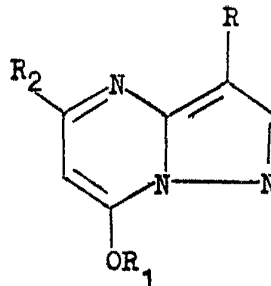
Robert Henry SPRINGER, Darrel Eugene O'BRIEN y Lionel
Norton SIMON, - todos de EE.UU. -

PRIORIDADES

Solicitud patente USA Nº 172.195 del 16 de Agosto 1971.
Solicitud patente USA Nº 261.103 del 8 de Junio 1972.

405663

1 Se describen compuestos de la siguiente estructura, que son inhibidores eficaces de la enzima oxidasa de xantina:



10 R es un núcleo aromático o aromático sustituido, tal como fenilo, R₁ es H, un metal alcali o amonio, y R₂ es H u OR₁.

15 Ahora está bien establecido que la enzima oxidasa de xantina está implicada en la producción del ácido úrico por el cuerpo, convirtiendo hipoxantina en xantina y, a su vez, la xantina en ácido úrico. En condiciones normales, el ácido úrico (2,6,8-trioxipurina) se encuentra en el cuerpo sólo en pequeñas cantidades, una concentración en la sangre del orden desde 1 hasta 3 microgramos por 100 mililitros. En ciertas condiciones patológicas, sin embargo, por ejemplo, gota, la concentración de ácido úrico, aumenta significativamente.

20

25 La gota, naturalmente, es un trastorno metabólico en el cuerpo resultante del esfuerzo de producción de ácido úrico, y por uricemia crónica, (ácido úrico elevado en sangre) y acumulación progresiva de ácido úrico en los tejidos. El cuerpo también puede perder progresivamente su capacidad de expulsar ácido úrico y, por lo tanto, está en un estado constante de desequilibrio de ácido úrico, acumulando un exceso cada vez mayor. Su concentración en la sangre es alta y, a

30



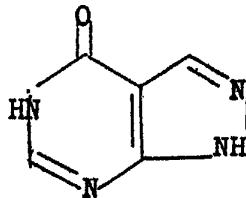
40566³

- 2.-

1 causa de su baja solubilidad, el mismo tiende a precipitarse
y a formar depósitos en varios sitios, donde el flujo de san
gre es el menos activo, particularmente en las articulacio
nes y en los tejidos cartilagosos.

5 Un intento para controlar la gota, comunmente usa
do en el pasado, ha sido la prescripción de drogas, que ten
dían a evitar la aglomeración de ácido úrico en el cuerpo y
disminuir así la posibilidad de recurrencias agudas. Tales
10 drogas son identificadas como "agentes uricosúricos" y fomen
tan la excreción de ácido úrico en la orina. Los ejemplos
de tales drogas incluyen ácido p-dipropilsulfamil benzóico
y sulfinpirazona. Estas drogas, sin embargo, no pueden ser
administradas en conjunción con aspirina o cualquier otro sa
15 licilato, que se pudiera dar para aliviar el dolor, porque
los agentes y los salicilatos son recíprocamente antagónicos,
es decir que cada uno tiende a destruir la acción del otro.

20 Un segundo intento para el tratamiento de la gota,
que ha llegado a ser popular, es el uso de la droga alopuri
nol,



25 que bloquea la producción del ácido úrico por el cuerpo impi
diendo la enzima oxidasa de xantina que, como se ha indicado
anteriormente, es la responsable de convertir la hipoxantina
en xantina y, a su vez, la xantina en ácido úrico, mientras
que el alopurinol es eficaz para inhibir la enzima oxidasa

30

405663



- 3.-

1 de xantina, no obstante existen inconvenientes, que limitan
su adecuación. En primer lugar, su toxicidad es más alta de
lo deseable, teniendo un nivel letal de dosificación LD₅₀
5 (la dosis requerida para matar 50% de un grupo de animales
en dos semanas cuando se le inyecte en la cavidad intraparietal) de alrededor de 150 miligramos por kilogramo de peso
del cuerpo. Además, alopurinol es gradualmente metabolizado
en vivo en 4,6-dihidroxi pirazolo [3,4-d] pirimidina que no
es tan eficaz como inhibidor como lo es el alopurinol. En
10 adición a los inconvenientes anteriores, el alopurinol, a causa de su naturaleza química, tiene que competir con la xantina para ocupar un lugar sobre la enzima oxidasa de xantina con el fin de inhibir la enzima y así evitar la formación de ácido úrico por el cuerpo, lo que análogamente limita
15 su eficacia. También es conocido que los ataques agudos de artritis gotosa ocurren en el tratamiento temprano con el alopurinol. Por lo tanto, es necesario dar colchicina durante el periodo inicial de la terapia para evitar tales ataques
20 agudos. También se ha obtenido informes sobre el desarrollo de erupciones pruríticas en algunos pacientes y de la presencia ocasional de somnolencia cuando se administra alopurinol. En vista de lo que antecede resulta evidente que los inhibidores de oxidasa de xantina, que son de toxicidad aceptable y al mismo tiempo poseen eficacia incrementada de inhibición
25 según se compara con alopurinol, son altamente deseables.

En la solicitud de patente de EE.UU. de Darrell E. O'Brien y Roland K. Rebins titulada "Inhibidores de oxidasa de xantina" número 172.196 transferida al mismo titular de
30

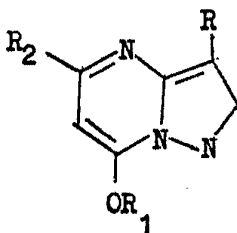


405663

- 4.-

1 esta solicitud se describen compuestos de imidazo [1,2,a]
y pirazolo [1,5,a] pirimidina, que muestran significativa ac-
tividad inhibitoria. Algunos de tales compuestos poseen ma-
5 yor inhibición contra la enzima oxidasa de xantina de lo que
hace alopurinol. Mientras que tales compuestos son así efi-
caces inhibidores, todavía existe la necesidad de inhibidores,
que posean una eficacia todavía más incrementada.

El presente invento, por lo tanto, se refiere a
inhibidores de oxidasa de xantina, que comprenden compuestos
10 de pirazolo [1,5,a] piridina de la siguiente estructura gene-
ral:



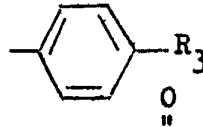
15 R es un núcleo aromático o sustituido aromático como, por
ejemplo, fenilo, naftilo, toliilo, feniles halogenados, nú-
cleos heterocíclicos, etc. R₁ es H, un metal de álcali o
20 amonio, y R₂ es H u OR₁.

Los inhibidores de oxidasa de xantina de este inven-
to están representados por la estructura precedente. Como
se observará por los ejemplos ilustrativos, que siguen, tales
compuestos demuestran actividad inhibitoria, significativamen-
25 te mayor que el alopurinol, en algunos casos en el orden de
100 a 200 veces mayor.

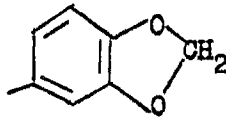
El sustituyente R, como se ha indicado anteriormen-
te es un núcleo aromático o un núcleo aromático sustituido.

405663

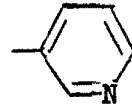
Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen fenilo, 1-naftilo, fenilos sustituidos de la fórmula



en que R_3 es CH_3 , un halógeno o $NH-C-CH_3$, m-tolilo, núcleos heterocíclicos, como por ejemplo



(piperonilo),

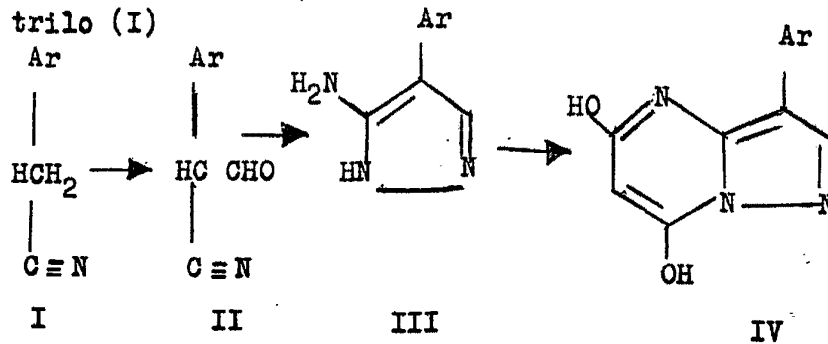


,etc.

R_1 es preferentemente H, produciendo así 5,7-dihidroxi pirazolo [1,5,a] pirimidinas, cuando R_2 es OR_1 , aunque también puede usarse sales fisiológicamente aceptables, como, por ejemplo, metal de álcali o amonio.

El procedimiento para preparar los compuestos del presente invento se describe en detalle en los ejemplos que siguen. En general el método de síntesis es como sigue.

Siguiendo el procedimiento general de E. L. Anderson, J.R. Casey, Jr., L.C. Greene, J. J. Lafferty, y H. E. Reiff (J. Med. Chem., I, 259 (1964)), se preparan 3-amino-4-arilo pirazoles (III) a partir de derivados de arilo acetoni-



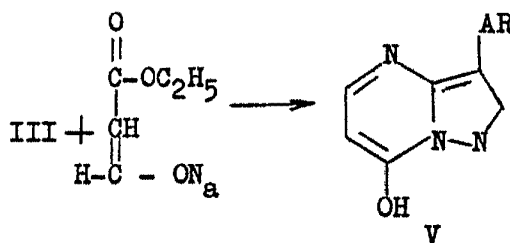


405663

- 6.-

1 La condensación de tales 3-amino-4-arilo pirazoles
(III) con dietil malonato en presencia de solución de etoxi-
do de sodio procura las sales de disodio de 3-arilo-5,7-dihí-
droxipirazolo [1,5a]pirimidina.. Cuando estas sales de so-
5 dio son disueltas en agua y tratadas con ácido clorhídrico
diluido, se obtiene 3-arilo-5,7-dihidroxipirazolo [1,5a] pi-
rimidinas, representadas por (IV). Naturalmente que se en-
tenderá que el arilo, en la reacción general precedente, re-
presenta los diversos núcleos aromáticos y aromáticos susti-
10 tuidos de los compuestos de este invento.

Similarmente, la condensación de tales 3-amino-4-
arilo-pirazoles (III) con la sal de sodio de etil-formilace-
tato (éster malonaldehídico) en etanol anhidro procura la sal
sódica de varias 3-arilo-7-hidroxipirazolo [1,5a] pirimidi-
15 nas. Cuando estas sales de sodio son disueltas en agua y _
precipitadas por la adición de ácido clorhídrico se obtiene
3-arilo-7-hidroxipirazolo (1,5a) pirimidinas, representadas
por (V)

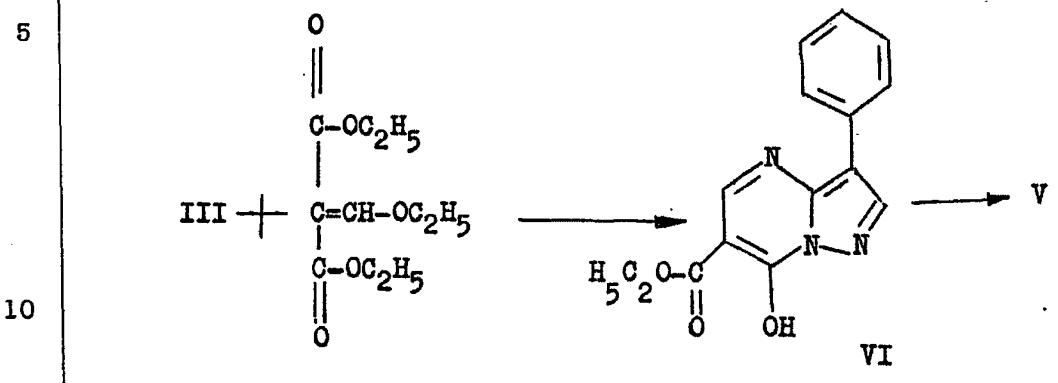


25 Un procedimiento alternativo que es empleado para
la preparación de estos derivados comprende la condensación
de los diversos 3-amino-4-arilpirazoles (III) con dietil eto-
ximetileno malonato en solución de ácido acético para procu-
rar varias 3-arilo-6-carbetoxi-7-dihidroxipirazolo [1,5a]
30 pirimidinas (VI). Haciendo refluir una solución de estas

8 AUG 1972

405660³

1 3-arilo-6-carbetoxi-7-hidroxi-pirazolo [1,5a] pirimidinas (VI)
en ácido sulfúrico al 40%, procura las correspondientes 3-
arilo-7-hidroxi-pirazolo [1,5a] pirimidinas (V).



15 El invento se comprenderá mejor haciendo referen-
cia a los siguientes ejemplos específicos a título ilustrati-
vo. Los espectros ultravioleta fueron registrados sobre un
espectro-fotómetro Cary-15.

EJEMPLO I

Preparación de 3-fenil pirazolo [1,5,a]piridina-5,7-diol.

Una solución de etóxido de sodio fué preparada disol-
viendo sodio [1,7 g.] [0.074 pesos de fórmula] en 200 ml. de
20 etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido de so-
dio dietil malonato (6,8 g., 42,5 moles) y 3-amino-4-fenil
pirazol (6,0 g, 37,7 m moles). La solución resultante fué
agitada y calentada a temperatura de reflujo durante 16 ho-
ras. Después se dejó enfriar la mezola a temperatura ambien-
25 te y la sal de sodio del producto se recogió por filtración.
La sal de sodio fué lavada bien con etanol, secada al aire y
después disuelta en 150 ml. de agua. La acidificación de
esta solución con ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un
pH de 1-2, procuró el producto. El producto fué separado por



- 8 -

40566³

- 8.-

1 filtración, lavado con agua, y secado a 100°. La reprecipitación de este producto desde solución diluida de hidróxido sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N procuró 4,03 g. (48%) del producto analíticamente puro; punto de fusión
 5 315-7° (dec); λ max (PH1) 203 (ϵ 23.400) y 238 (ϵ 18.200);
 λ max (pH11) 234 nm (ϵ 19.500 y 297 nm (ϵ 16.600).

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_9N_3O_2$: C, 63,4; H, 3,94; N, 18,5
 Hallado C, 63,2; H, 4,01; N, 18,6

10

EJEMPLO II

Preparación de 3-(m-tolil) pirazolo [1,5,a] pirimidina-5,7-diol.

15

Una solución de epóxido sódico fué preparada disolviendo sodio [1,6 g. (0,0695 pesos de fórmula)] en 200 ml. de etanol absoluto. Se añadió a la solución de etóxido sódico, y etil malonato (6,2 g., 38,7 m moles) y 3-amino-4-(m-tolil) pirazol (6,0 g., 34,7 m moles.

20

La solución resultante fué agitada y lentamente calentada a temperatura de reflujo. Después de haberse obtenido reflujo, comenzó a precipitarse la sal sódica blanca del producto. El reflujo y la agitación se continuaron durante 16 horas y después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La sal sódica fué separada por filtración, lavada con etanol absoluto 3 (200 ml.) y se secó al aire. La sal sódica entonces fué disuelta en 300 ml. de agua y el producto precipitado desde la solución por la adición de ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de 1-2. El producto fué cuidadosamente lavado con agua y secado a 100°. Se efectuó

25

30



40566³

-8

- 9.-

1
5
10
15
20
25
30

la purificación disolviendo el producto en solución diluida de hidróxido sódico y reprecipitando con ácido clorhídrico 6N. El producto, después de purificación, pesó 2,93 g. (35%) y tuvo un punto de fusión de 284-5° (du); λ max (pH 1) 207 nm (29.200) y 240 nm (ϵ 20.500); λ max. (pH 11) 230 nm (26.400) y 286 nm (ϵ 18.800).

Análisis.

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: C, 64,8; H, 4,57; N, 17,4
Hallado: C, 64,9; H, 4,66; N, 17,4

EJEMPLO III

Preparación de 3 -(p-tolil) pirazolo [1,5,a] pirimidina-5,7-diol.

Una solución de etóxido sódico fué preparada disolviendo sodio [2,31 g. (0,092 pesos de fórmula)] en 200 ml. de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido de sodio, dietil malonato (8,2 g. 51 m moles) y 3-amino-4-(p-tolil) pirazol (8,0 g. 46,2 m moles). la solución resultante fué agitada y lentamente calentada a temperatura de reflujo. Después de haberse obtenido el reflujo, comenzó a precipitarse la sal sódica blanca del producto. Se continuaron el reflujo y la agitación durante 6 horas y después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La sal sódica fué preparada por filtración, lavada con etanol absoluto, secada al aire y después disuelta en 300 ml. de agua. La acidificación de esta solución con ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de 1-2, procuró el producto. El producto fué separado por filtración, lavado con agua, secado a 100° y purificado reprecipitando desde solución de hidróxi

40566³



8 AGO 1972

- 10.-

1 do sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N. El producto, después de purificación pesó 4,55 g. (41%) y tuvo un punto de fusión de 255-7^o (dec); λ max. (pH1) 203 nm (ϵ 30.600) y 243 nm (ϵ 20.500).

5 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{11}L_3O_2$: C, 64,8; H, 4,57; N, 17,4

C, 64,8; H, 4,57; N, 17,3

EJEMPLO IV

10 Preparación de 3-(p-bromofenil)pirazolo [1,5,a] pirimidina-5,7-diol.

15 Se preparó una solución de etóxido sódico disolviendo sodio [0,97 g. (0,042 pesos de fórmula)] en 100 ml. de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido sódico, dietil malonato (0,7 g. 23 mmoles) y 3-amino-4-(p-bromofenil) pirazol (5.0 g, 21 mmoles). La solución resultante
20 fué agitada y lentamente calentada a temperatura de reflujo. Después de haberse obtenido el reflujo, la sal sódica blanca del producto comenzó a precipitarse desde la solución. Se continuaron el reflujo y la agitación durante 6 horas y después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La sal sódica fué separada por filtración, lavada con etanol absoluto, secada al aire y disuelta en 100 ml. de agua. El producto fué precipitado desde esta solución por la adición
25 de ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de 1-2. El producto fué separado por filtración, lavado con agua, secado a 100^o y purificado reprecipitando desde solución de hidróxido sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N. El producto, después de purificación pesó 2,31 g. (36%) y tuvo

30

405666³

-8- AGN 1072

-11.-

1 un punto de fusión de 330-2° (dec); λ max. (pH1) 202 nm (E 31.900) y 247 nm (E 27.500); λ max (pH11) 234 nm (E 41.400) y 308 nm (E 37.100).

Análisis:

5 Calculado para $C_{12}H_8BrN_3O_2$: C, 47,1; H, 2,62; N, 13,7
Hallado: C, 47,2; H, 2,58; N, 13,8

EJEMPLO V

Preparación de 3-(p-clorofenil) pirazolo (1,5,a) pirimidina-5,7-diol.

10 Fué preparada una solución de etóxido de sodio disolviendo sodio [0,356 g. (0.0155 peso de fórmula)] en 100 ml. de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido de sodio, dietil malonato (1,38 g, 8,6 moles). La solución resultante fué agitada y lentamente calentada a temperatura de reflujo. Después de haberse obtenido el reflujo, comenzó a precipitarse desde la solución la sal sódica blanca del producto. El reflujo y la agitación se continuaron durante 6 horas y después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La sal sódica fué separada por filtración, lavada con etanol absoluto, secada al aire y disuelta en 100 ml de agua. El producto fué precipitado desde esta solución por adición del ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de 1-2. El producto fué separado por filtración, lavado con agua; secado a 100° y purificado reprecipitando desde solución de hidróxido sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N. El producto después de purificación pesó 1,16 g. (57%) y tuvo un punto de fusión de 330-1° (dec); λ max. (pH 1) 204 nm (E 26.500) y 245 nm (E 23.700); λ max (pH11) 233 nm (E 24.000) y 305 nm (E 21.500).

15
20
25
30

405660³



- 12.-

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_8ClN_3O_2$: C, 55,1; H, 3,06; N, 16,1

Hallado: C, 55,1; H, 3,06; N, 16,2

EJEMPLO VI

Preparación de 3-(p-acetamidofenil) pirazolo [1,5,a] pirimidina 5,7-diol.

Fué preparada una solución de etóxido sódico disolviendo sodio [1,06 g. (0,046 pesos de fórmula)] en 200 ml de etanol absoluto. Se añadió a la solución de etóxido sódico, dietil malonato (4,2 g. 26 moles). La solución resultante fué agitada y calentada a temperatura de reflujo durante 16 horas. Entonces se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y la sal sódica del producto se recogió por filtración. La sal sódica fué lavada bien con etanol, secada al aire, y después disuelta en 150 ml. de agua. La acidificación de esta solución con ácido clorhídrico 6N hasta que se alcanzó un pH de 1-2, procuró el producto. El producto fué separado por filtración, lavado con agua y secado a 100°. La reprecipitación de este producto desde solución diluida de hidróxido sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N, procuró 3,5 g (54%) de producto analíticamente puro; puntos de fusión 272-4° (dec); λ max (pH 1) 204 nm (ϵ 38.500) y 262 nm (31,100) max (pH 11) 232 nm (ϵ 36.000) y 311 nm (32.000).

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{12}N_4O_3 \cdot 2H_2O$; C, 52,4; H, 5,03; N, 17,5

Hallado: C, 52,5; H, 5,10; N, 17,8

EJEMPLO VII



3
405666

1

5

10

15

20

25

30

Preparación de 3-piperonilpirazolo [1,5,a] pirimidina-5,7-diol.

Se preparó una solución de etóxido sódico disolviendo sodio [1,78 g. (0,077 pesos de fórmula)] en 200 ml de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido sódico dietil malonato (3,421 g., 20 mmoles) y 3-amino-4-piperonilpirazol (3,65 g, 17,9 mmoles). La solución resultante fué agitada y calentada a temperatura de reflujo durante 16 horas. Después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y la sal sódica fué lavada bien con etanol, se secó al aire y después se disolvió en 150 ml de agua. La acidificación de esta solución con ácido clorhídrico 6N produjo 3,25 g (59%) de producto analíticamente puro; 245-6° (dec); λ max (pH 1) 350 nm (ε 29.950), 257 nm (sh) (ε 13.300) y 259 nm (ε 10.450), λ max (pH 11) 230 nm (ε 17.300) y 275 nm (ε 14.100).

Análisis:

Calculado para C₁₃H₉N₃O₄: C, 57,6; H, 3,34; N, 15,5
Hallado: C, 57,2; H, 3,61; N, 15,5

EJEMPLO VIII

Preparación de 3-(3'-piridil) pirazolo [1,5,a] pirimidina-5,7-diol.

Fué preparada una solución de etóxido sódico disolviendo sodio [2,76 g (0,12 pesos de fórmula)] en 200 ml de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxido sódico, dietilmalonato (10,55 g, 66 mmoles) y 3-amino-4-(3'-piridil) pirazol (9,60 g 60 mmoles). La solución resultante fué agitada y lentamente calentada a temperatura de reflujo.



405663

1 Después de haberse obtenido el reflujo, comenzó a precipitar
 se la sal sódica del producto. Se continuaron el reflujo y
 la agitación durante 16 horas y después se dejó enfriar la
 mezcla a temperatura ambiente. La sal sódica fué separada
 5 por filtración, lavada con etanol absoluto 3(200 ml) y seca-
 da al aire. La sal sódica entonces fué disuelta en 300 ml
 de agua y el producto se precipitó desde la solución por la
 adición de ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de
 1-2. El producto fué separado por filtración, lavado con
 10 agua y secado a 100°. La purificación se completó disolvien-
 do el producto en solución diluida de hidróxido sódico y re-
 precipitando con ácido clorhídrico 6N. El producto después
 de purificación pesó 3,52 g (25%) y tuvo un punto de fusión
 de 275-7° (dec); λ max (pH 1) 205 nm (sh) (ϵ 27.450) 232 nm
 15 (ϵ 31.750) y 275 nm (ϵ 25.000).

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_8N_4O_2$: C, 57,9; H, 3,53; N, 24,6
 Hallado: C, 57,5; H, 3,42; N, 24,9

EJEMPLO IX

20 Preparación de 3-(1'-naftil)pirazolo [1,5,a] piri-
 midina-5,7-diol.

Una solución de etóxido sódico fué preparada por
 disolución de sodio [1,38 g (0,06 pesos de fórmula)] en 200
 25 ml. de etanol absoluto. Se añadieron a la solución de etóxi-
 do de sodio, dietil malonato (5,27 g., 33 moles) y 3-amino-4-
 (1'-naftil) pirazol (6,26 g, 30 mmoles). La solución resultan-
 te fué agitada y calentada a temperatura de reflujo durante
 16 horas. Entonces se dejó enfriar la mezcla a temperatura

405660³

- 15.-

1 ambiente y se recogió por filtración la sal de sodio del
producto. La sal de sodio fué bien lavada con etanol, seca-
da al aire y después disuelta en 150 ml. de agua. La acidi-
ficación de esta solución con ácido clorhídrico 6N hasta que
5 se obtuvo un pH de 1-2, produjo el producto. El producto
fué separado por filtración, lavado con agua y secado a 100%.
La reprecipitación de este producto desde solución diluida
de hidróxido sódico por la adición de ácido clorhídrico 6N
produjo 1,91 g. (23%) de producto analíticamente puro; punto
10 de fusión 219-21° (dec); λ_{\max} (pH 1) 205 nm (ϵ 32,500) 256
nm (ϵ 15.700) y 290 nm (ϵ 12.100); λ_{\max} (pH 11) 230 nm
(ϵ 19.400) y 275 nm (ϵ 15.700).

Análisis:

15 Calculado para $C_{16}H_{11}N_3O_2$: C, 69,3; H, 4,00; N, 15,2
Hallado: C, 68,5; H, 3,72; N, 14,9

EJEMPLO X

Preparación de 3-(m-tolil) pirazolo [1,5,a] piri-
midin-7-0,1.

20 Una suspensión de metal de sodio (4,0 g, 0,174 pe-
sos de fórmula) en éter absoluto (1 litro) fué agitada a tem-
peratura ambiente mientras se añadía a gotas una mezcla de
etilformato (14,8 g, 0,2 moles) y etil acetato (17 g, 0,193
moles). La mezcla resultante fué agitada a temperatura am-
25 biente durante 48 horas, en cuyo tiempo había reaccionado
todo el metal de sodio. La mezcla fué evaporada a sequedad
a presión reducida y el residuo de etil α -formilacetato
fué disuelto en etanol absoluto (500 ml.). Esta solución
fué agitada a temperatura ambiente, mientras se añadía 3-

30



405660

- 16.-

1 amino-4-(m-tolil) pirazol (10,0 g, 0,0625 moles). Esta mez-
cla entonces fué calentada a reflujo durante 4 horas y des-
pués evaporada a sequedad. El residuo sólido fué disuelto
5 en 200 ml. de agua, tratado con carbono decolorante, y fil-
trado. La acidulación del filtrado con ácido clorhídrico
concentrado produjo 8,3 g. (59%) del 3-(m-tolil) pirazolo
(1,5,a) piridin-7-ol, que tuvo un punto de fusión de 308 -
10² (dec).

10 La reprecipitación de este producto desde solución
diluida de hidróxido sódico, no cambió el punto de fusión.

λ_{\max} (pH 1) a 206 nm (ϵ 24.600) y 272 nm (ϵ 13.080).

λ_{\max} (pH 11) a 226 nm (ϵ 9.700) y 327 nm (ϵ 12,870); lími-
te en pH 11 a 293 nm.

15 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: C, 69,5; H, 4,90; N, 18,7

Hallado: C, 68,5; H, 5,09; N, 18,5

EJEMPLO XI

20 Preparación de 3-(m-tolil) pirazolo [1,5,a] piri-
midin-7-ol.

Una suspensión de metal de sodio (4,0 g, 0,174 pe-
sos de fórmula) en éter absoluto (1 litro) se agitó a tempe-
ratura ambiente mientras se añadía a gotas una mezcla de etil
formato (14,8 g, 0,2 moles) y etilacetato (17 g, 0,193 moles).
25 La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente du-
rante 48 horas, en cuyo tiempo había reaccionado todo el me-
tal de sodio. La mezcla fué evaporada a sequedad a presión
reducida y el residuo crudo de etil α -formilacetato fué di-
suelto en etanol absoluto (500 ml.). Esta solución fué agi-
30



405668

- 17.-

1 tada a temperatura ambiente mientras se usaba 3-amino-4-fe -
nilpirazol (10,0 g, 0,063 moles). Esta mezcla entonces fué
calentada a reflujo durante 4 horas y después evaporada a se
5 quedad. El residuo sólido fué disuelto en 200 ml de agua,
tratado con carbono decolorante y filtrado. La acidulación
del filtrado con ácido clorhídrico concentrado produjo 9,6 g
(69%) del 3-fenilpirazolo [1,5,a] pirimidina-7-ol que tuvo
un punto de fusión de 322-4° (dec). λ max (pH 1) a 208 nm
(ϵ 26.800) y 273 nm (ϵ 12.150). λ max (pH 11) a 225 nm _ _
10 (ϵ 11.000) y 329 nm (ϵ 7.400) límite en pH a 294 nm.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_9H_3O$: C, 68,3; H, 4,26; N, 19,9.

Hallado: C, 68,1; H, 4,25; N, 20,2

EJEMPLO XII

15 Preparación de 6-carbetoxi-3-(m-tolil)pirazolo
[1,5,a] pirimidin-7-ol.

Una solución de 3-amino-4-m-tolilpirazol (18,3 g,
0,1 moles) y dietiletoximetilenomalonato (21,6 g, 0,1 moles)
20 en 200 ml. de ácido acético fué agitada y calentada a reflu-
jo durante 3 horas. Inicialmente se formó una solución com-
pleta; sin embargo, después de hacer refluir durante aproxi-
madamente 1 1/2 horas el producto comenzó a precipitarse des-
de la solución en ebullición. Se dejó enfriar la mezcla a tem
25 peratura ambiente y el producto fué separado por filtración,
lavado con metanol y secado. La recristalización desde una
mezcla de dimetilformamida y agua, produjo 18,6 g (63%) de
6-carbetoxi 3-(m-tolil) pirazolo [1,5,a] pirimidina-7-ol que
era analíticamente puro y tenía un punto de fusión de 278-80°

30



405666

3⁻⁸

- 18.-

1 (dec). λ_{\max} (pH 1) 211 nm (ϵ 32.700) y 292 nm (ϵ 13.660).
 λ_{\max} (pH 11) 227 nm (ϵ 17.800) y 319 nm (ϵ 22.300).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_3$: C, 64,6; H, 5,05; N, 14,12

5 Hallado: C, 64,53; H, 5,09; N, 14,11.

EJEMPLO XIII

Preparación de 3-(m-tolil)pirazolo [1,5,a] pirimidin-7-ol.

Una suspensión de 6-carbetoxi-3-(m-tolil)pirazolo [1,5,a] pirimidin-7-ol (1 g.) en 5 ml. de ácido sulfúrico al 10% fué agitada y calentada a reflujo durante 2 1/2 horas. Al final de este tiempo la solución fué enfriada y añadida a 10 ml. de agua. Se añadió, a esta suspensión, solución acuosa de hidróxido sódico hasta que se obtuvo un pH de 4. El producto blanco fué separado por filtración, lavado con agua y después recristalizado desde una mezcla de dimetilformamida y agua para procurar un 3-(m-tolil) pirazolo [1,5,a] pirimidin-7-ol analíticamente puro, que es idéntico en todos los respectos al producto obtenido en el ejemplo XI.

EJEMPLO XIV

En este ejemplo se determinó la actividad inhibitoria de los compuestos del invento registrando cambios espectrales a una longitud de onda constante de 290 nm, usando un espectro fotómetro registrador Cary modelo 15 equipado con alambre deslizante O-O, 10.D. Para facilitar la disolución en la mezcla de incubación los compuestos de este invento fueron disueltos en DMSI (grado espectral puro) que es un buen disolvente y también uno que no inhibe la enzima. Después



405668

3-8

1 de disolver en DMSO los compuestos fueron introducidos en la
mezcla de incubación conteniendo 150 micromoles de amortigua
5 dor Tris HCl (pH 7,50), 5,6 micromoles de EDTA, 0,013 micro-
moles de xantina, y 20 a 40 microgramos de oxidasa de xanti-
na en un volumen final de 3,0 ml. La oxidasa de xantina era
oxidasa de xantina de leche purificada de la casa Worthing-
ton Biochemical Corporation y tuvo una actividad específica
de 0,29 u/mg de proteína. El ensayo fué realizado mezclando
10 todos los componentes en una cubeta a 25° C. La reacción
fué iniciada por la adición de la enzima con la ayuda de un
agitador-añadidor. Fueron medidos los cambios en O.D. duran-
te varios minutos y el régimen (Δ O.D. por minuto) fué cal-
culado del cambio espectral sobre los primeros 15 segundos.

15 Con el fin de evaluar plenamente la actividad in-
hibitoria y comparar las habilidades inhibitorias relativas
de los compuestos de este invento con alopurinol, se reali-
zaron experimentos, en que fué variada la concentración del
inhibidor en un alcance de aproximadamente 10^{-4} hasta alrede
20 dor de 10^{-8} molar, y la velocidad inicial de la oxidación de
xantina fué medida. De una inscripción del logaritmo de la
concentración del inhibidor contra la inhibición de tanto
por ciento, se calculó la concentración de inhibidor dando
50% de inhibición (I_{50}). Este valor fué obtenido de un aná-
25 lisis de regresión lineal de las líneas rectas obtenidas en
este gráfico.

Los datos están representados en la tabla I como
valores (I_{50}) y la actividad relativa (α) de los compuestos
particulares del invento comparados con alopurinol también
se presentaron.

30



40566

378

AGO 1972

- 20.-

1
5
10
15
20
25
30

TABLA I

Compuesto

R	R ₁	R ₂	I ₅₀	$\alpha = \frac{I_{50} \text{ Alopurinol}}{I_{50} \text{ Compuesto}}$
---	----------------	----------------	-----------------	---

	H	OH	9.6×10^{-8}	52
	H	OH	4.3×10^{-8}	116
	H	OH	3.3×10^{-8}	151
	H	OH	8.9×10^{-8}	56
	H	OH	3.8×10^{-8}	131
	H	OH	2.5×10^{-8}	200
	H	OH	2.9×10^{-8}	172
	H	OH	4.3×10^{-8}	116
	H	OH	2.5×10^{-7}	20
	H	H	1.0×10^{-7}	50
	H	H	1.5×10^{-7}	33
Alopurinol			5×10^{-6}	1



38 AGO 1972

405666

- 21.-

1

Se apreciará de los datos que preceden, que todos los compuestos de este invento demostraron actividad por lo menos 20 veces mayor que el producto comercial alopurinol. En efecto, los compuestos (2), (3), (5), (6), (7) y (8) mostraron actividad variable entre 100 y 200 veces mayor que alopurinol. También debería observarse que los compuestos del presente invento también poseen niveles de toxicidad aceptables LD₅₀, generalmente del orden de aproximadamente 200 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo.

5

10

Los inhibidores de oxidasa de xantina son administrados como preparaciones orales, en forma de cápsula o tableta. Las tabletas o cápsulas contendrán desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 50 miligramos del inhibidor por tableta o cápsula. La dosis requerida del inhibidor, naturalmente, variará dependiendo de la condición del paciente, pero normalmente irá desde aproximadamente 10 a 20 miligramos por día. Para inhibir eficazmente la enzima de oxidasa de xantina, se requiere una concentración en la sangre de aproximadamente 1 hasta alrededor de 500 microgramos del inhibidor por ml., preferentemente desde 1 a 50 microgramos aproximadamente por ml.

15

20

25

N O T A .

=====

La presente patente de invención, comprende las

30
[Handwritten signature]



3
405660

- 22.-

1

siguientes reivindicaciones:

5

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos inhibidores de oxidasa de xantina, caracterizado porque se condensa 3-amino-4-aril-pirazol con derivados malónicos.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 3-amino-4-aril-pirazol, se condensa con dietilmalonato en presencia de solución de alcohol sódico y la resultante sal disódica se disuelve opcionalmente en agua y se trata con ácido diluido para obtener el correspondiente compuesto dihidroxi.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque 3-amino-4-aril-pirazol se condensa con la sal sódica de etil formilacetato en alcohol anhidro y la resultante sal sódica se disuelve opcionalmente en agua y se trata con un ácido diluido para obtener el correspondiente compuesto 7-hidroxi.

20

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque 3-amino-4-aril-pirazol se condensa con dietil etoximetileno malonato en solución de ácido acético y el resultante compuesto de 6-carbetoxi se hace refluir con un ácido fuerte para procurar el correspondiente compuesto 7-hidroxi.

25

5.- "Procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de oxidasa de xantina".

30



8 AGO 1972

3

405660

- 23.-

1

Según se describe y reivindica en la adjunta memoria descriptiva y se ilustra en los planos anexos, constanding la memoria de veintitrés hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a 8 de Agosto de 1972.

CARLOS ROEB
P. P.

Pa.: Francisco del Pozo

10

15

20

25

30