

F.E. 14-3-75

Int. Cl. C07D	9



411445

P.-53.229

R 13552/H

MEMORIA DESCRIPTIVA

11445

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GEROT-PHARMAZEUTIKA DR. WALTER OTTO K.G.

entidad austriaca

establecida en Baldiagasse 6-8, 1171, Viena, Austria

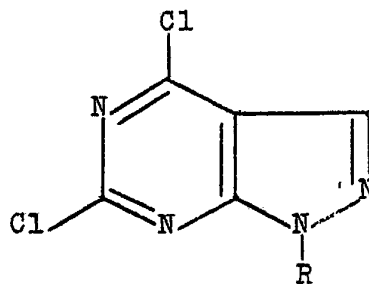
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,6-DICLORO-  
PIRAZOLO-(3,4-d)-PIRIMIDINA O DE SUS DERIVADOS"

(Clase Internacional C07d)

411445



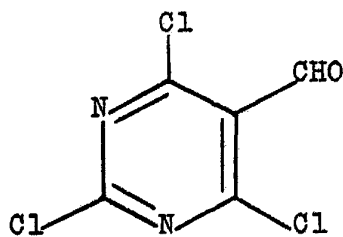
El invento concierne a un procedimiento de dos etapas para la preparación de 4,6-dicloro-pirazol-(3,4-d)-pirimidina o de sus derivados de la fórmula general



(I)

5 en donde R significa hidrógeno o alcoholo, cicloalcoholo, arilo o aralcoholo.

En la primera etapa de procedimiento se somete a cloroformilación ácido barbitúrico en una reacción del tipo Vilsmeier para formar la 5-formil-2,4,6-  
10 tricloro-pirimidina de la fórmula

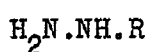


(II)

411445



Este nuevo producto intermedio es hecho reaccionar en la segunda etapa del procedimiento con una hidrazina de la fórmula general



(III)

o con un hidrato o sal de ésta, teniendo R los significados anteriores.

Los compuestos de 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina que pueden obtenerse de acuerdo con el invento pueden ser utilizados por sí mismos en calidad de fármacos, o sirven para la preparación de otros derivados de pirazolo-(3,4-d)-pirimidina farmacéuticamente útiles.

Es sabido que los átomos de cloro de la 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina pueden ser reemplazados selectivamente con facilidad (J. Am. Chem. Soc. 79, 6407 (1957)), de manera que los compuestos 4,6-diclorados de la fórmula general I son sustancias de partida esenciales para un gran número de derivados sustituidos de diferentes modos en las posiciones 4 y 6.

El compuesto más sencillo de la fórmula general I, en donde R significa hidrógeno, ya ha sido descrito en la cita bibliográfica indicada: la 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina se obtiene allí en una sín-

411445



tesis que comprende cuatro etapas, que parte de dinitrilo de ácido etoximetilen-malónico (J. Am. Chem. Soc. 78, 784 (1956)), por cloración del derivado 4,6-dihidroxiílico. A diferencia de esto el procedimiento de dos  
5 etapas de acuerdo con el invento constituye una simplificación.

En comparación con el procedimiento protegido por la memoria de patente austríaca 292.715, que consiste en transformar 4,6-dihidroxi-pirimidina en una  
10 sucesión de reacción de dos etapas en 4-cloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina, el procedimiento de acuerdo con el invento posee la ventaja de partir del ácido barbitúrico fácilmente asequible técnicamente y por lo tanto barato, y de dar lugar a derivados 4,6-diclorados, que hacen po-  
15 sible una sustitución selectiva adicional en las posiciones 4 y 6.

El procedimiento de acuerdo con el invento debe ser explicado por los siguientes Ejemplos, pero no debe ser limitado por ellos.

20 Ejemplo 1

a) A 200 ml de  $\text{POCl}_3$  enfriado se añaden gota a gota con agitación 42 ml de dimetilformamida recientemente destilada. A continuación se añaden en porciones 30 g de ácido barbitúrico. La suspensión ama-

411445



rillante es agitada a la temperatura ambiente durante una hora más, y luego durante 20 horas a 90°C. A partir de la solución de color rojo se separa luego por destilación en vacío el  $\text{POCl}_3$  en exceso. El jarabe rojo re-  
5 manente es descompuesto después del enfriamiento con hielo y la mezcla fría es extraída por agitación varias veces con éter. La solución en éter de color amarillento es filtrada después de haber añadido carbón, el producto filtrado es concentrado por evaporación y el re-  
10 siduo es recristalizado en benceno/éter de petróleo. Los cristales casi incoloros de 5-formil-2,4,6-tricloro-pirimidina funden a 130 hasta 131°C.

b) Una solución de 3,5 g de 5-formil-2,4,6-tricloro-pirimidina en 90 ml de metanol es mezcla-  
15 da gota a gota, bajo agitación a -10°C, con una solución de 0,85 g de hidrato de hidrazina (al 100%) en 20 ml de metanol, después de lo cual la mezcla se colorea de amarillo. Después de esto se añade gota a gota una solución de 1,7 g de trietilamina en 20 ml de metanol. La  
20 mezcla que ahora es de color pardo rojo es agitada durante 2 horas más, luego es concentrada por evaporación en vacío, el residuo es extraído con isopropiléter caliente y el extracto filtrado es mezclado con éter de petróleo. En frío se separa por cristalización la 4,6-  
25 dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina, que después de la

411445



recristalización se vuelve casi incolora y funde con descomposición a 145 hasta 148°C.

Ejemplo 2

a) A 10 hasta 15°C se añaden gota a gota  
5 700 g de dimetilformamida recientemente destilada, con  
agitación, a 7 litros de  $\text{POCl}_3$ . Después de ello se agre-  
gan 1000 g de ácido barbitúrico anhidro puro, y se agi-  
ta hasta que la mezcla se solidifica. Al día siguiente  
se calienta a 50°C en el transcurso de 6 horas, pasando  
10 el precipitado compacto gradualmente a disolución. Lue-  
go la solución es agitada durante 20 horas a 85°C; de  
este modo se desprende  $\text{HCl}$ . Se separa por destilación  
en vacío el  $\text{POCl}_3$  en exceso a una temperatura del baño  
de 80 a 90°C y se vierte el concentrado remanente, con  
15 vigorosa agitación, en una mezcla de 10 kg de hielo des-  
menuzado y 3 litros de agua. En el transcurso de esta  
hidrólisis se añaden a esto otros 10 kg de hielo. A  
continuación la mezcla es agitada con 10 litros de clo-  
roformo y sigue siendo tratada de igual modo. En pri-  
20 mer término la mezcla de  $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  es liberada, median-  
te filtración a presión, de un subproducto insoluble,  
y luego se separan las fases. La fase acuosa es extrai-  
da nuevamente por agitación con  $\text{CHCl}_3$ , y el subproducto  
sólido es lavado con  $\text{CHCl}_3$ . Las soluciones en  $\text{CHCl}_3$  reu-

411445



nidas son secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y luego son concentradas en vacío. Después de mezclar el residuo con isopropiléter se efectúa una cristalización bajo enfriamiento. Se obtienen 1.150 g (69,6% de la teoría) de 5-  
5 formil-2,4,6-tricloro-pirimidina en forma de cristales amarillentos, que funden a 130 hasta 131°C.

b) Una solución enfriada a -5 hasta 0°C de 10 g de 5-formil-2,4,6-tricloro-pirimidina en 1 litro de alcohol metílico es mezclada en el transcurso de  
10 3 horas, con agitación, en porciones, con otros 90 g de 5-formil-2,4,6-tricloro-pirimidina. Al mismo tiempo se añade gota a gota una solución de 24,85 g de hidrato de hidrazina (al 100%) y 45,45 g de trietilamina en 250 ml de metanol, de manera tal que el exceso originalmente  
15 dispuesto de modo previo de 5-formil-2,4,6-tricloro-pirimidina se conserva hasta llegar al final de la reacción. La mezcla de color pardo oscuro es luego agitada a 0°C durante 3 horas más y es dejada reposar a 5°C durante la noche. A la mañana siguiente se ha sedimentado  
20 desde la solución, que se ha vuelto de color rojo claro, un precipitado de color pardo rojo. Este es filtrado con succión y el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 30°C. El residuo se recoge en acetona y la solución obtenida  
25 se concentra nuevamente por evaporación hasta sequedad.



411445



por evaporación. Al diluir el residuo con éter de petróleo se separan por cristalización 11,0 g (61,4% de la teoría) de 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina.

Ejemplo 4

5                    En las condiciones de reacción indicadas en el Ejemplo 2 b) se hicieron reaccionar 100 g de 5-formil-2,4,6-tricloropirimidina en 1 litro de metanol con una solución de 53 g de fenilhidrazina y 45,45 g de trietilamina en 250 ml de metanol. Durante la reac-  
10                    ción se formó un precipitado de color amarillo. Después de reposar la mezcla durante la noche a 5°C, el precipitado fué filtrado con succión y secado. La 1-fenil-4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina así obtenida pesó 87 g (69,4% de la teoría). Después de recristali-  
15                    zación en metanol y de tratamiento de la solución caliente con carbón activo se obtienen plaquitas brillantes e incoleras, que funden a 120 hasta 125°C.

Ejemplo 5

                         En las condiciones de reacción indicadas  
20                    en el Ejemplo 2 b) se hicieron reaccionar 66 g de 5-formil-2,4,6-tricloropirimidina en 660 ml de metanol con una solución de 40,5 g de bencilhidrazina y 30,3 g de trietilamina en 166 ml de metanol. Durante la reacción

411445



se formó un precipitado de color amarillo. Después de  
hacer reposar la mezcla durante la noche a 5°C el pre-  
cipitado fué filtrado con succión y secado. La 1-bencil-  
4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina así obtenida  
5 pesó 67 g (76,5% de la teoría). Después de recristali-  
zación en metanol y tratamiento de la solución caliente  
con carbón activo se obtienen prismas gruesos de color  
amarillo canario que funden a 98 hasta 99°C.

Esta solicitud que corresponde a la pre-  
10 sentada en Austria, el 3 de Marzo de 1972, con el núm.  
A 1794/72, se acoge a los beneficios del artículo 51  
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

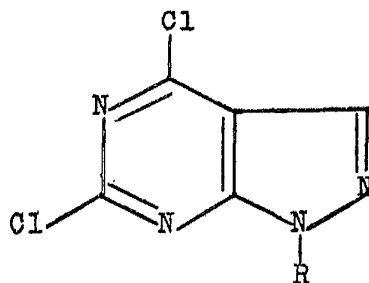
Los puntos de invención propia y nueva  
15 que se presentan para que sean objeto de esta solici-  
cidad de Patente de Invención en España, por VEINTE  
años, son los que se recogen en las reivindicaciones

9 FEB 1973

411445

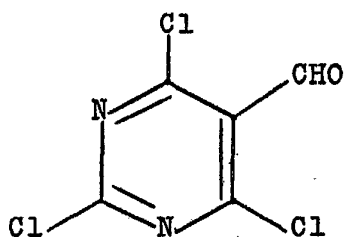
siguientes:

1ª - Procedimiento para la preparación de 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina o de sus derivados de la fórmula general



(I)

5 en donde R significa hidrógeno, y de nuevos compuestos de la fórmula (I), en donde R significa alcoholo, cicloalcoholo, arilo o aralcoholo, caracterizado porque se somete a cloroformilación ácido barbitúrico en una reacción del tipo de Vilsmeier para formar la 5-formil-  
10 2,4,6-tricloro-pirimidina de la fórmula



(II)



9 FEB 1973

411445

y ésta se hace reaccionar con una hidrazina de la fórmula general



o con un hidrato o sal de ésta, en donde R tiene los significados arriba indicados.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de II con III se efectúa en presencia de una amina terciaria.

3ª - Procedimiento para la preparación de 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina o de sus derivados.

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

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

Madrid,  
P.A.

9 FEB. 1973

ARROYO & LIJARRA  
Firma

3.2.73  
JJV