

4 1 1 9 2 3



P.- 53.230

R 13559/H

4 1 1 9 2 3

Memoria descriptiva

F.C-22-3-75

Int. Cl.º: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

entidad / ~~de nacionalidad~~ austriaca

con domicilio en Baldiagasse 6-8, 1171 Viena, Austria

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-HIDROXI-PIRAZOLO-(3,4-d)-PIRIMIDINA"

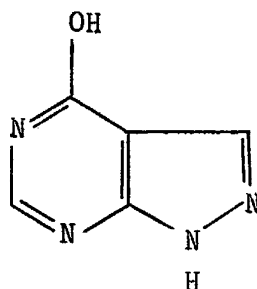
(Clase Internacional C07d)

411923



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de 4-hidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina de la fórmula

5



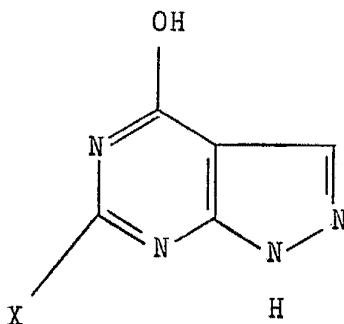
(I)

10

o de sales o quelatos de este compuesto con agentes fisiológicamente compatibles.

El procedimiento está caracterizado porque se somete a deshalogenación una 4-hidroxi-6-halogeno-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina de la fórmula general

15



(II)

20

en donde X representa un átomo de halógeno, por acción de hidrógeno nascente y/o activado catalíticamente.

25

Se sabe que los derivados de pirimidina sustituidos por halógeno pueden ser sometidos a deshalogenación tanto por vía química como también de forma catalítica o electroquímica.

30

Para la deshalogenación con agentes químicos se utilizan en este caso o bien zinc con diversos valores de pH o bien una mezcla de fósforo rojo con ácido yodhídri-



co.

La deshalogenación catalítica se realiza mediante níquel Raney o con un catalizador de paladio/carbón con adición de sustancias auxiliares básicas (trietilamina, MgO), para fijar el ácido halohídrico que se forma durante la reacción, dado que la deshalogenación en medio ácido conduce también a una hidrogenación del anillo de pirimidina. Tal hidrogenación en el núcleo en medio ácido se produce también en la reducción electrolítica.

Se sabe además que ya en las pirimidinas, pero en particular en correspondientes sistemas de anillos condensados, a saber las purinas, aquel átomo de halógeno que está entre los dos átomos de N del anillo de pirimidina (es decir, por consiguiente, en posición 2), es relativamente resistente a una deshalogenación reductiva. Así, por ejemplo se hace reaccionar 2,4-dicloro-pirimidina con zinc para formar 2-cloro-pirimidina (Soc. 1951, 1220; Chem.Abstr. 44, 5886 (1950)), y se somete a deshalogenación 2,6,8-tricloropurina, o bien con zinc o bien por etapas con un catalizador de paladio para formar 2-cloropurina (The Chemistry of Heterocyclic Compunds, Interscience Publ. 1971, Fused Pyrimidines, Part II, Purines S. 154).

En el presente caso se trata de la deshalogenación de una clase de compuestos isómeros de las purinas, cuyo representante citado en los ejemplos de realización, la 4-hidroxi-6-cloro-1H-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina es ya de por sí tan inestable que este compuesto se transforma ya al cabo de algunos meses de almacenamiento a la temperatura ambiente, con desprendimiento de HCl, en una sustancia incolora muy difícilmente soluble. Esta descom-

411923



posición se acelera mucho por calentamiento así como por acción de ácidos; es decir, por medidas que se utilizan en muchos casos en las reacciones conocidas de deshalogenación.

5 En una clase de compuestos tan inestables parecía improbable que se pudiera sustituir por hidrógeno precisamente el átomo de halógeno que está entre los átomos de N del anillo de pirimidina (en este caso: posición 6), sin que afectara simultáneamente al resto de la molécula. En el intento de calentar a reflujo un compuesto de la fórmula general (II) (con X=Cl) juntamente con polvo de zinc 10 únicamente en agua destilada, se forma ya principalmente el producto de descomposición, mientras que la solución se ajusta a una reacción ácida. Si se intenta realizar la misma reacción con zinc en una solución amoniacal, no ocurre 15 prácticamente ninguna deshalogenación. Mediante fósforo/ácido yodhídrico se descompone en grado amplio el compuesto clorado en cuestión, éste no es afectado por níquel Raney y a temperatura ambiente reacciona sólo de una forma muy lenta en presencia de un catalizador de paladio (absorción de H₂ en 24 horas: aproximadamente 20% de la teoría), 20

Se ha mostrado ahora, de forma sorprendente, que también esta clase de compuestos puede someterse fácilmente a deshalogenación en condiciones determinadas, tanto con zinc como también con un catalizador de paladio.

25 Una sustancia de partida de la fórmula (II), en la que X es igual a Cl, puede obtenerse, por ejemplo, de manera conocida mediante sustitución selectiva del átomo de Cl unido en la posición 4 de 4,6-dicloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina por un grupo OH (J. Am. Chem. Soc. 79, 30 6407 (1957)).

411923



El producto del procedimiento de la fórmula (I) puede utilizarse como antimetabolito de purina en forma de preparados farmacéuticos. Se conoce bajo la denominación de alopurinol como inhibidor de la xantina oxidasa o como medicamento para el tratamiento de la artritis.

El procedimiento de acuerdo con el invento se explicará con más detalle mediante los siguientes Ejemplos, pero sin estar limitado a los mismos.

Ejemplo 1: Una mezcla de 3,41 g de 4-hidroxi-6-cloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina recientemente preparada, 2 g de polvo de zinc y 25 ml de ácido fórmico es agitada durante 2 horas. La reacción es al comienzo débilmente exotérmica. La papilla obtenida se concentra hasta sequedad en vacío, se recoge el residuo en 30 ml de dimetilsulfóxido, se separa por filtración del zinc no disuelto y se agita el producto filtrado durante 4 horas con la forma H de un intercambiador de cationes.

A partir del producto filtrado separado por filtración con succión del intercambiador se precipita por lavado ulterior con agua la 4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina en forma finamente dividida. Esta es lavada con agua en el filtro y es secada. P. de f. $> 350^{\circ}\text{C}$. Máximo de absorción de U.V. a 250 nm. (en HCl 0,1 N). Valor Rf: 0,74 (agente eluyente : fase epi de una mezcla de n-butanol/ácido acético glacial/agua = 4:1:5, capa : gel de sílice GF 254/Merck). El producto puede ser disuelto y precipitado de nuevo a partir de NaOH/HCl. En la valoración potenciométrica de 4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina con NaOH 0,1 N en dimetilsulfóxido/etanol se obtiene una curva de cambio plana característica. Todos los criterios

411923



de pureza indicados coinciden totalmente con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 2: A una mezcla de 6 g de polvo de zinc en 20 ml de metanol y 35 ml de ácido fórmico, agitada a 50°C, se añaden en porciones, en el transcurso de 1½ horas, 14,8 g de la sal sódica de 4-hidroxi-6-cloro-1H-pirazol-(3,4-d)-pirimidina. Se deja reaccionar todavía durante 2½ horas a 50°C y la mezcla se concentra entonces por evaporación en vacío. El residuo es recogido en un poco de metanol y concentrado de nuevo por evaporación hasta sequedad. El residuo sólido es mezclado con 50 ml de HCl concentrado y la mezcla es calentada, después del desprendimiento inicial de gas, durante ½ hora sobre baño María. El precipitado incoloro se filtra con succión después de enfriar, se lava con agua y se seca. De esta forma se obtienen 5,75 g de alopurinol (70,4% de la teoría).

Ejemplo 3: 8,52 g de 4-hidroxi-6-cloro-1H-pirazol-(3,4-d)-pirimidina se disuelven en 50 ml de etanol y 15,15 g de trietilamina en baño María, se mezcla la solución con 1 g de catalizador (5% de Pd sobre carbón activo) y se agita con hidrógeno a 50°C y a presión normal. Después de 3 horas está terminada la absorción de H₂. El producto deshalogenado precipita casi por completo durante la reacción. Después de enfriar, el precipitado se filtra con succión y se recoge en NaOH diluido. La solución alcalina se separa por filtración del catalizador y el filtrado se acidifica con HCl, precipitando alopurinol. Se disuelve y precipita de nuevo a partir de NaOH/HCl (después de filtración de la solución alcalina con carbón), se lava con agua destilada hasta dejar libre de sal



y se seca en vacío. Rendimiento: 5,8 g (85,3% de la teoría).

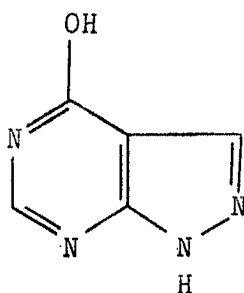
5 Ejemplo 4: Se procede según el Ejemplo 3, con la diferencia de que el catalizador consiste en 5% de Pd sobre BaCO₃. En este caso, la absorción de H₂ a 50°C dura 10 horas. Según la elaboración descrita en el Ejemplo 3 se obtienen 5,4 g (79,4% de la teoría) de alopurinol.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 8 de Junio de 1972, bajo el Nº A 4957/72 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

20 1ª.- Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina de la fórmula



(I)

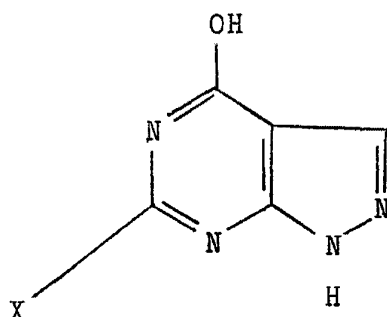
25 o de sus sales o quelatos con agentes fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a deshalogenación una 4-hidroxi-6-halógeno-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina de la fórmula

~~30~~

411923



5



(II)

10

en donde X representa un átomo de halógeno, por tratamiento con hidrógeno nascente y/o activado catalíticamente, y el producto obtenido se transforma eventualmente en una sal o quelato.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de compuesto de la fórmula II se utiliza 4-hidroxi-6-cloro-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina.

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque para la deshalogenación del compuesto II para dar el compuesto I se hace actuar un ácido carboxílico de bajo peso molecular sobre un metal no noble.

25

5ª.- Procedimiento para la preparación de 4 hidroxí-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina.

12-4-73

- 8 -



411923



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

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

5

Madrid. -5 MAYO 1973

P.A.

[Handwritten signature]

12-4-73

f.b.

- 9 -

[Handwritten mark]