

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 071 919**

51 Int. Cl.⁶: C07D 487/04

A61K 31/505

A61K 31/635

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **91305137.1**

86 Fecha de presentación : **07.06.91**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 463 756**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.92**

54 Título: **Agentes antianginosos de pirazolopirimidina.**

30 Prioridad: **20.06.90 GB 9013750**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.95

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.95

73 Titular/es: **Pfizer Inc.**
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017, US

72 Inventor/es: **Bell, Andrew Simon;**
Brown, David y
Terrett, Nicholas Kenneth

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

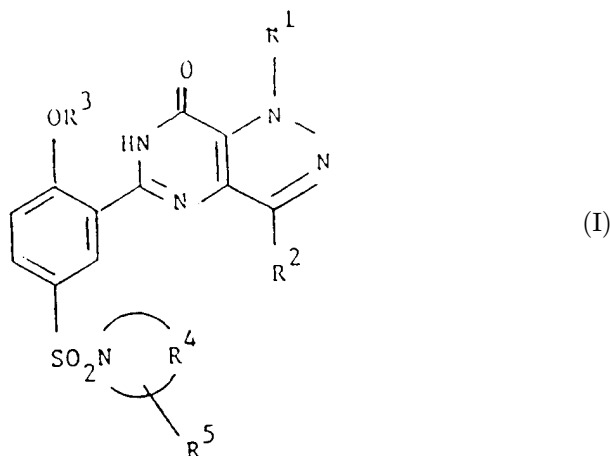
DESCRIPCION

Esta invención trata de una serie de pirazolo[4,3-d] pirimidin-7-onas, que son inhibidores potentes y selectivos de la 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina fosfodiesterasa (cGMP PDE), que tienen utilidad en una diversidad de áreas terapéuticas que incluyen el tratamiento de varios trastornos cardiovasculares tales como la angina, hipertensión, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis.

Los compuestos de la invención exhiben una selectividad para la inhibición de las cGMP PDEs en vez de las 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina fosfodiesterasas (cAMP PDEs), y, como consecuencia de esta inhibición selectiva de la PDE, se elevan los niveles de cGMP, que a su vez pueden dar lugar a una actividad antiagregadora de plaquetas beneficiosa, antivasoespástica y vasodilatadora, así como a una potenciación de los efectos del factor relajante proveniente del endotelio (FRPE) y nitrovasodilatadores. Por este motivo los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de varios trastornos, que incluyen la angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, por ej. angioplastia coronaria transluminal post-percutánea (post-PACT), enfermedad vascular periférica, apoplejía, bronquitis, asma crónico, asma alérgico, rinitis alérgica, glaucoma y enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, por ejemplo el síndrome del intestino irritable (SII).

La solicitud de patente europea EP-A-0201188 describe ciertas pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas como antagonistas de receptores de adenosina e inhibidores de PDE, útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como la insuficiencia cardiaca. Sin embargo estos compuestos no son ni inhibidores particularmente potentes de PDE, ni son reivindicados como inhibidores selectivos de la cGMP PDE.

Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (I):



en la que

R¹ es H, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₅ cicloalquilo o C₁-C₃ perfluoroalquilo;

R² es H, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con OH, C₁-C₃ alcoxi o C₃-C₆ cicloalquilo, o C₁-C₃ perfluoroalquilo;

R³ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alqueno, C₃-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, C₁-C₆ perfluoroalquilo o (C₃-C₆ cicloalquil)C₁-C₆ alquilo;

R⁴ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, o 4-N-(R⁶)-piperazino;

R⁵ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, NR⁷R⁸, o CONR⁷R⁸;

R⁶ es H, C₁-C₆ alquilo, (C₁-C₃ alcoxi) C₂-C₆ alquilo, hidroxil C₂-C₆ alquilo, (R⁷R⁸N)C₂-C₆ alquilo, (R⁷R⁸NCO) C₁-C₆ alquilo, CONR⁷R⁸, CSR⁷R⁸ o C(NH)NR⁷R⁸;

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, (C₁-C₃ alcoxi)C₂-C₄ alquilo o hidroxil C₂-C₄ alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la definición anterior, a menos que se indique otra cosa, grupos alquílicos o prefluroalquílicos que tiene tres o más átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada. Además, grupos alquenoilo o alquinilo que tienen cuatro o más átomos de carbono, o grupos alcoxi que tienen tres átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y por ello pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros. La invención incluye tanto mezclas como isómeros individuales separados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en formas tautoméricas y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados.

También están incluidos en la invención derivados marcados con radioisótopos de compuestos de fórmula (I) que son apropiados para estudios biológicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que contienen un centro básico con sales de adición con ácidos formadas por ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de sales se incluyen los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos o bisulfatos, fosfatos o hidrógenofosfatos, acetatos, citratos, fumaratos, gluconatos, lactatos, maleatos, succinatos y tartratos. Compuestos de fórmula (I) pueden también proporcionar sales de metales farmacéuticamente aceptables, en particular sales de metales alcalinos, con bases. Entre los ejemplos se incluyen las sales de sodio y de potasio.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R^1 es H, metilo o etilo; R^2 es C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido con OH o metoxi; R^3 es C_2 - C_3 alquilo o alilo; R^4 tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo piperidino o 4-N-(R^6)-piperazinilo; R^5 es H, NR^7R^8 o $CONR^7R^8$; R^6 es H, C_1 - C_3 alquilo, hidroxilo C_2 - C_3 alquilo, $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ o $C(NH)NR^7R^8$; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente H o metilo.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R^1 es metilo; R^2 es n-propilo; R^3 es etilo, n-propilo o alilo; R^4 tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo 4-N-(R^6)-piperazinilo; R^5 es H; y R^6 es H, C_1 - C_3 alquilo o 2-hidroxietilo.

Entre los compuestos individuales especialmente preferidos de la invención se incluyen:

5 - [2 - aliloxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

5 - [2 - etoxi - 5 - (piperazinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

5 - [2 - etoxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

5 - [2 - etoxi - 5 - [4 - (2 - propil)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

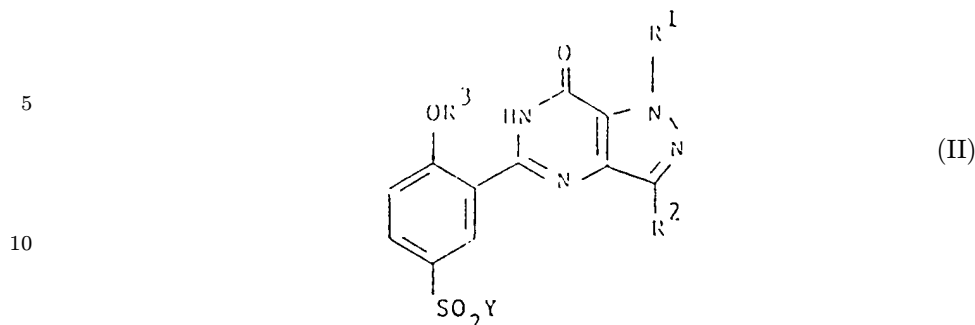
5 - [2 - etoxi - 5 - [4 - (2 - hidroxietil)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

1 - metil - 5 - [5 - (piperazinilsulfonil) - 2 - n - propoxifenil] - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

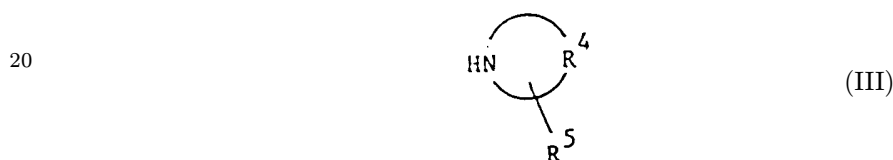
y 5 - [5 - [4 - (2 - hidroxietil)piperazinilsulfonil] - 2 - n - propoxifenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general (II):

60



15 (en la que R^1 , R^2 y R^3 son los anteriormente definidos, e Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro) con un compuesto de fórmula general (III):

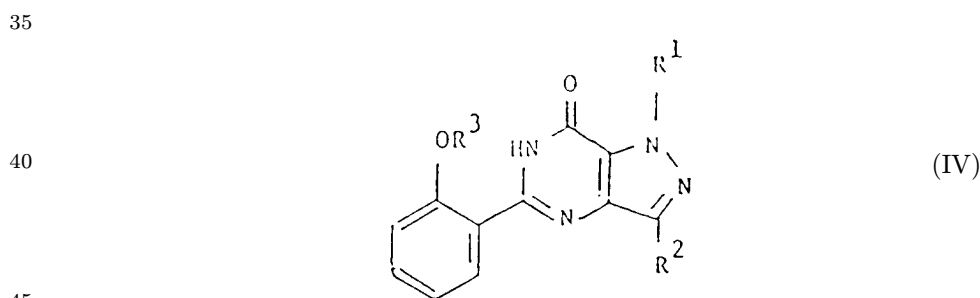


25 en la que R^4 y R^5 son los anteriormente definidos.

La reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente, preferiblemente en presencia de un disolvente, por ejemplo un alcohol que contenga de uno a tres átomos de carbono, usando un exceso de

30 (III) para fijar el subproducto ácido (HY).

Pueden prepararse compuestos de fórmula general (II) a partir de compuestos de fórmula general (IV):



(en la que R^1 , R^2 y R^3 son los anteriormente definidos) por aplicación de procedimientos conocidos para la introducción de un grupo SO_2Y (en el que Y es el anteriormente definido) en un anillo aromático, por ejemplo, cuando Y representa un átomo de cloro, por acción de ácido clorosulfónico a o cerca de los 0°

50 C.

Cuando R^3 es un grupo susceptible de ser eliminado en las condiciones de clorosulfonación, por ej. alilo, dicho grupo puede introducirse en la etapa final de la síntesis. Por este motivo el fenol de fórmula general (IV), en la que R^3 es H, y R^1 y R^2 son los anteriormente definidos, que es obtenible por desprotección mediada por Pd^0 del análogo O-alílico como se ilustra en el Ejemplo 25, se clorosulfonila para dar un compuesto de fórmula general (II), en la que Y es Cl, R^3 es H, y R^1 y R^2 son los previamente definidos. El último se hace reaccionar luego con la amina (III) apropiada para dar un compuesto de fórmula general (I), en la que R^3 es H, y R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son los definidos anteriormente, que se O-alquila finalmente para suministrar un compuesto de fórmula general (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son los

55

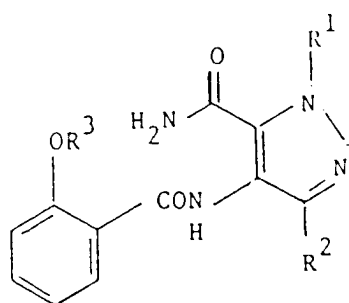
60

definidos para la fórmula (I). Puede efectuarse la alquilación en condiciones estándar usando el haluro de alquilo apropiado, por ej. el bromuro de alilo, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, por ej. 2-butanona, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

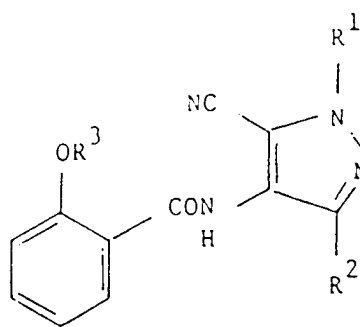
Alternativamente, puede llevarse a cabo la alquilación en las condiciones convencionales de la reacción de Mitsunobu.

En el caso de otros compuestos de fórmula (IV) que pueden ser incompatibles con las condiciones de la reacción de clorosulfonilación, por ej. aquellas en las que R² es hidroxi C₁-C₆ alquilo, puede protegerse el grupo hidroxi con un grupo acilo tal como acetilo o benzofilo. Dicho grupo protector se separa luego en la etapa final de la síntesis, en condiciones estándar de hidrólisis básica, para dar compuestos de fórmula general (I) en la que R² es hidroxi C₁-C₆ alquilo, y R¹, R³, R⁴ y R⁵ son los definidos para la fórmula (I). Estos últimos compuestos pueden también obtenerse incidentalmente como sub-productos, por clorosulfonilación de los correspondientes alcoxianálogos, por ej. compuestos de fórmula general (IV) en la que R² es (C₁-C₃ alcoxi) C₁-C₆ alquilo, seguida de reacción del producto bruto con la amina (III) requerida, como se ilustra con el Ejemplo 48.

Compuestos de fórmula general (IV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula general (V):



(V)

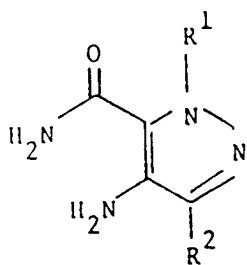


(VI)

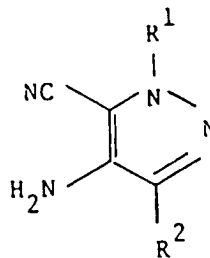
(en la que R¹, R² y R³ son los anteriormente definidos) por aplicación de procedimientos de ciclación conocidos para la formación del anillo de pirimidona. Por este motivo, por ejemplo, puede efectuarse la ciclación por tratamiento de (V) con una base, tal como el hidróxido de sodio o carbonato de potasio, opcionalmente en presencia de peróxido de hidrógeno, en un medio de metanol-agua a temperatura de reflujo durante 2-40 horas. En estas condiciones el nitrilo relacionado de fórmula general (VI), en el que R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente, puede emplearse también como precursor de (IV).

En un procedimiento alternativo de ciclación, pueden obtenerse compuestos de fórmula general (IV) por tratamiento de (V) con ácido polifosfórico a o cerca de 140° C durante 6-18 horas.

Compuestos de fórmulas generales (V) y (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII) respectivamente:

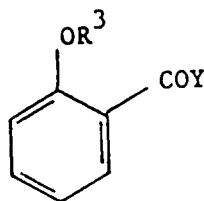


(VII)



(VIII)

(en las que R¹ y R² son los anteriormente definidos) por reacción con un compuesto de fórmula general (IX):



(IX)

(en la que R³ e Y son los definidos anteriormente).

La reacción se lleva generalmente a cabo usando un exceso de (IX) en presencia de un exceso de una amina terciaria alifática tal como la trietilamina que actúa como fijador del subproducto ácido (HY), opcionalmente en presencia de un catalizador tal como la 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte tal como el diclorometano de 0°C a 25°C durante 2-6 horas.

Las aminas de fórmula (III), los aminopirazoles de fórmulas (VII) y (VIII), y los haluros de acilo de fórmula (IX), cuando no puede disponerse de ellos comercialmente, pueden obtenerse por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con la bibliografía precedente, a partir de materiales de partida fácilmente accesibles usando reactivos y condiciones de reacción estándar.

Ciertos compuestos de fórmula general (I), en los que R⁴ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo 4-N-(R⁶)-piperazinilo y R⁶ es el anteriormente definido pero no hidrógeno, pueden prepararse directamente a partir del correspondiente análogo de piperazina 4-N-no sustituida, que es un compuesto de fórmula general (I) en la que R⁶ es hidrógeno, usando procedimientos sintéticos estándar apropiados.

Todas las reacciones anteriores son enteramente convencionales y pueden establecerse fácilmente reactivos y condiciones apropiados para su ejecución tomando como referencia libros de texto estándar y los ejemplos que luego proporcionamos. Serán también evidentes alternativas y variaciones para las personas especializadas en la técnica que faciliten la preparación de todos los compuestos definidos por la fórmula (1).

Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se determinaron por los siguientes procedimientos de ensayo.

Actividad de fosforodiesterasas:

Las afinidades de los compuestos para las cGMP y cAMP PDEs se evalúan por determinación de sus valores IC₅₀ (la concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50% de la actividad de la enzima). Las enzimas PDE se aíslan de plaquetas de conejo y riñón de rata, esencialmente por el procedimiento de W.J. Thomson y otros (Biochem., 1971, 10, 311). Las enzimas cGMP PDE independiente de calcio/calmodulina (Ca/CAM) y cAMP PDE inhibida con cGMP se obtienen de plaquetas de conejo mientras que, de las cuatro principales enzimas PDE del riñón de rata se aísla la cGMP PDE dependiente de Ca/CAM (fracción I). Los ensayos se ejecutan usando una modificación del procedimiento "por lotes" de W.J. Thompson y M.M. Appleman (Biochem., 1979, 18, 5228). Los resultados de estos ensayos muestran que los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de ambas cGMP PDEs.

Actividad anti-agregante de plaquetas

Esta se evalúa por determinación de una capacidad de los compuestos para inhibir la agregación de plaquetas *in vitro* inducida por el factor de activación de plaquetas (FAP), y para potenciar la acción antiagregante de plaquetas *in vitro* de activadores de guanilato ciclasa tales como el nitroprusiato y FRPE. Las plaquetas lavadas se preparan esencialmente por el procedimiento de J.F. Mustard y otras (Methods in Enzymol., 1989, 169, 3) y la agregación se determina usando técnicas turbidimétricas estándar como describieron G.V.R. Born, J. Physiol. (Lond.), 1962, 162, 67P.

Actividad antihipertensora

Esta se evalúa después de la administración intravenosa u oral de un compuesto a ratas espontáneamente hipertensivas. La tensión sanguínea se registra por la vía de una cánula implantada en la arteria carótida de animales conscientes o anestesiados.

Para la administración al hombre en tratamientos curativos o profilácticos de angina, hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva, las dosificaciones orales de los compuestos estarán generalmente dentro del intervalo de 4-800 mg por día para un paciente adulto medio (70 mg). Por esta razón para un paciente adulto típico, los comprimidos o cápsulas individuales contienen de 2-400 mg de compuesto activo, en un vehículo o excipiente apropiados farmacéuticamente aceptables, para la administración en dosis sencillas o múltiples, una o varias veces por día. Las dosificaciones para administración intravenosa, bucal o sublingual estarán de una forma característica dentro del intervalo de 1-400 mg por dosis sencilla cuando se requiera. En la práctica el médico determinará el régimen real de dosificación que será el más adecuado para un paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores constituyen un ejemplo del caso medio pero puede haber casos individuales en que pueden merecerse intervalos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de esta invención.

Para uso humano, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero se administrarán en general con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía aplicada de administración y a la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, puede administrarse por la vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas o óvulos solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan agentes aromatizantes o colorantes. Los compuestos pueden inyectarse también por vía parenteral, por ejemplo por las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los más usados están en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo bastantes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre.

Por este motivo la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en medicina, particularmente para el tratamiento de la angina, hipertensión, insuficiencia cardiaca o aterosclerosis.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, ataques, enfermedad vascular periférica, procesos de permeabilidad reducida de vasos sanguíneos, por ejemplo post-PACT, asma crónico, bronquitis, asma alérgico, rinitis alérgica, glaucoma, o enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, por ej. SII.

La invención también incluye algunos productos intermedios nuevos descritos aquí tales como los representados por las fórmulas (II) y (IV).

La preparación de los compuestos de la invención serán ahora más particularmente ilustrados por referencia a los siguientes Ejemplos experimentales. La pureza de los compuestos se controla rutinariamente por cromatografía en capa fina (CCF) usando placas con Kieselgel 60 F₂₅₄ de Merck. Se registraron espectros de ¹H-resonancia magnética nuclear utilizando un espectrómetro QE-300 de Nicolet y, en todos los casos, fueron consistentes con las estructuras propuestas.

Ejemplo 1

Ester etílico del ácido 1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico

Una mezcla del éster etílico del ácido 3-n-propilpirazol-5-carboxílico (24,1 g, 0,132 moles) (preparado por el procedimiento de Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568) y sulfato de dimetilo (16,8 g, 0,133 moles) se calentaron a 90° C durante 2,5 horas. La mezcla se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con solución de carbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se desecó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido. La cromatografía en gel de sílice (300 g), eluyendo con diclorometano dió el producto en

ES 2 071 919 T3

forma de un aceite incoloro (20,4 g, 79%). Rf 0,8 (sílice; diclorometano, metanol, ácido acético; 80:20:1).

Ejemplo 2

5 *Acido 1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico*

El éster etílico del ácido 1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico (20,2 g, 0,10 moles) se suspendió en solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (50 ml, 0,30 moles). La mezcla se calentó a 80° C durante 2 horas, luego se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La filtración dió el ácido carboxílico en forma de cristales pardos pálidos (12,3 g, 71%), p.f. 150-154°C. Encontrado: C, 56,99; H, 7,25; N, 16,90. C₈H₁₂N₂O₂ requiere C, 57,13; H, 7,19; N, 16,66%.

Ejemplo 3

15 *Acido 1-metil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico*

Acido 1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico (12,1 g, 0,072 moles) se añadió en porciones a una mezcla ácido sulfúrico fumante (13 ml) y ácido nítrico fumante (11 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de ser arrojado sobre hielo. La filtración del precipitado dió el nitropirazol en forma de un sólido blanco (11,5 g, 75%), p.f. 124-127°C. Encontrado: C, 45,43; H, 5,22; N, 19,42. C₈H₁₁N₃O₄ requiere C, 45,57; H, 5,20; N, 19,71%.

Ejemplo 4

25 *1-Metil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida*

Acido 1-metil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico (11,3 g, 0,053 moles) se añadió cloruro de tionilo (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió luego la mezcla de reacción y se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por evaporación al vacío. El residuo aceitoso se disolvió en acetona (50 ml) y se añadió cuidadosamente la solución a una mezcla de hielo (50 g) y solución acuosa concentrada de hidróxido amónico (50 ml). El precipitado se recogió por filtración para dar la pirazol-carboxamida en forma de sólido amarillo pálido (8,77 g, 78%), p.f. 141-143°C. Encontrado: C, 45,22; H, 5,71; N, 26,12. C₈H₁₂N₄O₃ requiere C, 45,28; H, 5,70; N, 26,40%.

Ejemplo 5

35 *4-Amino-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida*

1-Metil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (3,45 g, 16,2 mmoles) y dihidrato de cloruro estannoso (18,4 g, 81 mmoles) se suspendieron en etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se hizo básica a pH 9 por adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se desecaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. La trituration del residuo con éter dió el aminopirazol como un sólido blanco mate (2,77 g, 94%), p.f. 98-101°C. Encontrado: C, 52,84; H, 7,81; N, 30,38. C₈H₁₄N₄O requiere C, 52,73; H, 7,74; N, 30,75%.

Ejemplo 6

50 *4-(2-Etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida*

Una solución de cloruro de 2-etoxibenzoílo (6,1 g, 33,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió a una solución agitada de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (3,0 g, 16,4 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,164 mmoles) y trietilamina (3,34 g, 33,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C. Se permitió calentar la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Se evaporó el disolvente al vacío, se disolvió el residuo en una mezcla 19:1 de diclorometano y metanol (250 ml), y luego se lavó la solución con ácido clorhídrico 1N (100 ml), se desecó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. Se cromatografió el material bruto en gel de sílice (200 g), eluyendo con una mezcla 97:3 de diclorometano y metanol, para dar un sólido rosa; la cristalización del acetato de etilo-hexano dió la pirazol-5-carboxamida en forma de un sólido rosa (2,2 g, 40%), p.f. 153-155°C. Encontrado: C, 61,66; H, 6,77; N, 16,95. C₁₇H₂₂N₄O₃ requiere C, 61,80; H, 6,71; N, 16,96%.

Ejemplo 7

5-(2-Etoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona

- 5 4-(2-Etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (223 g, 0,676 moles) se añadió en porciones a una solución de hidróxido de sodio (54 g, 1,35 moles) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% (224 ml) en agua (2000 ml). Se añadió etanol (700 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, y luego se evaporó al vacío. El sólido resultante se trató con ácido clorhídrico 2N (380 ml), con enfriamiento externo, y la mezcla se extrajo con diclorometano (1 x 700 ml, 3 x 200 ml).
 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 x 400 ml) y salmuera (300 ml), luego se desecó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío.

La cromatografía del residuo en gel de sílice (1000 g), usando un gradiente de elución de metanol en diclorometano (0-1%), seguido de trituración del producto bruto con éter (300 ml), dió el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. (152,2 g, 72%), p.f. 143-146°C. Encontrado: C, 65,56; H, 6,44; N, 18,14. C₁₇H₂₀N₄O₂ requiere C, 65,36; H, 6,45; N, 17,94%.

Ejemplo 8

20 *5-(5-Clorosulfonil-2-etoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

- 5-(2-Etoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (10,0 g, 32,1 mmoles) se añadió en porciones a ácido clorosulfónico (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante la noche, la solución de reacción se añadió cuidadosamente sobre agua helada (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol (4 x 100 ml). Los extractos combinados se desecaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para dar el cloruro de sulfonilo requerido en forma de un sólido blanco (12,8 g, 97%), p.f. 179-181°C. Encontrado: C, 50,07; H, 4,71; N, 13,29. C₁₇H₁₉ClN₄O₄S requiere C, 49,70; H, 4,66; N, 13,64%.

30 Ejemplo 9

5 - [2 - etoxi - 5 - (4 - carbamoilpiperidinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - 2]pirimidin - 7 - ona

- 35 4-Carbamoilpiperidina (703 mg, 5,50 mmoles) se añadió a una suspensión agitada de 5-(5-clorosulfonil-2-etoxifenil-1-metil-3N-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (750 mg, 1,80 mmoles) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 días antes de eliminar el disolvente por evaporación al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol (100 ml) y la solución se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa fué luego extraída con mezclas de diclorometano-metanol (3 x 100 ml) y se combinaron todas las fracciones orgánicas, se desecaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío para dar un sólido. La cristalización de una mezcla de metanol-dimetilformamida dió la sulfonamida del título en forma de un sólido blanco mate (446 mg, 49%), p.f. 274-276°C Encontrado: C, 55,36; H, 6,01; N, 16,65. C₂₃H₂₉N₆O₅S requiere C, 55,08; H, 5,83; N, 16,75%.

45 Ejemplos 10-15

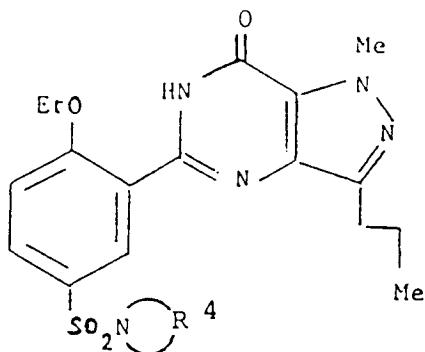
Se prepararon los siguientes compuestos por el procedimiento del Ejemplo 9 usando la amina apropiada.

50

(Ver Tabla en la página siguiente)

55

60



20

Ejemplo		% rend.	p.f. (°C)	Análisis % (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
25 10		51	161-162	54.82 (54.77)	6.13 (6.13)	17.95 (18.25)
30 11		79	194-196	54.63 (54.75)	6.47 (6.39)	16.50 (16.65)
35 12		88	187-189	55.61 (55.68)	6.23 (6.37)	17.74 (17.71)

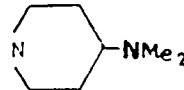
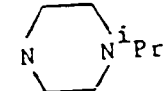
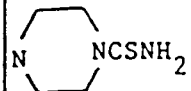
40

45

50

55

60

5	13		21	187-188	57.48 (57.35)	6.74 (6.82)	16.47 (16.72)
10	14		74	209-212	57.64 (57.35)	6.66 (6.82)	16.81 (16.72)
15	15		18	229-230	51.25 (50.85)	5.56 (5.63)	18.92 (18.87)

Ejemplo 16

5 - [2 - Etoxi - 5 - [4 - (metiltioimidoil)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona, yodhidrato

35 Una mezcla de 5-[2-etoxi-5-(4-tiocarbamoilpiperazinilsulfonil) fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona (0,78 g, 1,5 mmoles), yoduro de metilo (426 mg, 3,0 mmoles) y metanol (20 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas, luego se dejó enfriar. El sólido blanco resultante se separó por filtración y se recristalizó en acetato de etilo-metanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,70 g, 71%), p.f. 227-228°C. Encontrado: C, 41,43; H, 4,79; N, 14,42. C₂₃H₃₁N₇O₄S₂; HI requiere C, 41,75; H, 4,88; N, 14,82%.

Ejemplo 17

45 5 - [2 - Etoxi - 5 - [4 - (metilamidino)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona, yodhidrato

50 5 - [2 - Etoxi - 5 - (4 - metiltioimidoil)piperazinilsulfonil] - fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d] pirimidin-7-ona, yodhidrato (0,5 g, 0,75 mmoles) se añadió a una solución al 33% de metilamina en etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evaporó al vacío y el residuo se trituroó con éter. La cromatografía del sólido resultante en gel de sílice (10 g), usando un gradiente de elución de metanol en diclorometano (0-4%), seguido de trituración del producto bruto con éter, dió un polvo pardo claro. La cristalización de acetato de etilo-metanol dió el compuesto del título en forma de cristales incoloros (112 mg, 23%), p.f. 253-255°C. Encontrado: C, 42,90; H, 5,09; N, 17,41. C₂₃H₃₂N₈ O₄S; HI requiere: C, 42,86; H, 5,16; N, 17,39%.

Ejemplo 18

1-Metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

60 Esta amida se preparó a partir de cloruro de 2-n-propoxibenzoflo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 y se obtuvo en forma de un sólido rosa (63%), p.f. 148-149°C. Encontrado: C, 62,97; H, 7,00; N, 16,29. C₁₈H₂₄N₄O₃ requiere C, 62,77; H, 7,02; N, 16,27%.

Ejemplo 19

1-Metil-5-(2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona

5 1-Metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (0,34 g, 0,99 mmoles) se añadió a una mezcla agitada de solución de peróxido de hidrógeno al 30% (1,0 ml), carbonato de potasio (0,54 g, 3,92 mmoles), agua (10 ml) y etanol (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 38 horas y luego se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en agua (20 ml), luego se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico
 10 2N y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se combinaron los extractos, se desecaron (Na₂SO₄), y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se cromatografió en gel de sílice (6 g), usando un gradiente de elución de metanol en diclorometano (0,0-1,0%), para dar un aceite, cuya trituración sucesiva con éter dió el producto requerido en forma de un sólido blanco (0,19 g, 59%), p.f. 111-114°C. Encontrado: C, 66,26; H, 6,92; N, 17,15. C₁₈H₂₂ N₄O₂ requiere C, 66,23; H, 6,80; N, 17,17%.

15 Ejemplo 20

5-(5-Clorosulfonyl-2-n-propoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3,2]pirimidin-7-ona

20 Este cloruro de sulfonyl se preparó a partir de 5-(2-n-propoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y se obtuvo en forma de un sólido blanco (92%). Encontrado: C, 51,26; H, 5,02; N, 12,90. C₁₈H₂₁ClN₄ O₄S requiere C, 50,88; H, 4,98; N, 13,19%.

25 Ejemplo 21

1 - Metil - 5 - [5 - (piperazinilsulfonyl) - 2 - n - propoxifenil] - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - 2]pirimidin - 7 - ona

30 La sulfonamida se preparó a partir de piperazina y 5-(5-clorosulfonyl-2-n-propoxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido blanco (70%), p.f. 185-186°C. Encontrado: C, 56,17; H, 6,38; N, 17,65. C₂₂H₃₀N₆O₄S requiere C, 55,67; H, 6,37; N, 17,71%.

35 Ejemplo 22

5 - [5 - [4 - (2 - Hidroxietyl)piperazinilsulfonyl] - 2 - n - propoxifenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona

40 Esta sulfonamida se preparó a partir de N - (2 - hidroxietyl) piperazina y 5 - (5 - clorosulfonyl - 2 - n - propoxifenil) - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y se obtuvo como agujas incoloras (66%), p.f. 158-159°C. Encontrado: C, 55,83; H, 6,58; N, 16,13. C₂₄H₃₄N₆O₅S requiere C, 55,58; H, 6,61; N, 16,20%.

45 Ejemplo 23

4-(2-Aliloxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

50 Una solución de cloruro de 2-aliloxibenzoilo (3,93 g, 0,02 moles) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota a una solución parcial agitada de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (3,64 g, 0,02 moles) en piridina (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera seca. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se distribuyó entre diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo exhaustivamente con más diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas con HCl
 55 2M (3 x 30 ml), luego salmuera (1 x 30 ml), y se desecó (Na₂SO₄). Después de la filtración y evaporación al vacío del filtrado, se recristalizó el producto bruto en acetato de etilo para dar el compuesto del título (4,525 g, 66%), p.f. 132-134°C. Encontrado: C, 63,49; H, 6,42; N, 16,33. C₁₈H₂₂N₄O₃ requiere C, 63,14; H, 6,48; N, 16,36%.

60 Ejemplo 24

5-(2-Aliloxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona

ES 2 071 919 T3

Una mezcla de 4-(2-aliloxibenzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-carboxamida (1,2 g, 0,0035 moles), hidróxido de sodio (0,70 g, 0,018 moles), agua (34 ml) y etanol (8 ml) se reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la solución se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se desecaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío para dar un producto bruto que se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,476 g, 37%), p.f. 116-119°C. Encontrado: C, 67,00; H, 6,21; N, 17,23. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27%.

10 Ejemplo 25

5-(2-Hidroxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona

Una mezcla de 5 - (2 - aliloxifenil) - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona (0,25 g, 0,0008 moles), fenol (0,145 g, 0,0015 moles), piperidina (0,131 g, 0,0015 moles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)(0,046 g, 0,0004 moles) en etanol absoluto (5 ml) se reflujo durante la noche en presencia de nitrógeno. Se hizo enfriar la mezcla, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Esta solución se lavó con agua (3 x 10 ml), HCl 1M (3 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Después de la desecación (Na_2SO_4) y filtración, se evaporó el filtrado al vacío para dar el producto bruto. Se obtuvo el fenol del título (0,021 g, 10%) después de la trituración con éter dietílico y recristalización en acetato de etilo/pentano, p.f. 233-238°C. Encontrado: C, 63,17; H, 5,65; N, 19,52. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 63,36; H, 5,67; N, 19,17%.

Ejemplo 26

5-(5-Clorosulfonyl-2-hidroxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

5-(2-Hidroxifenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (0,239 g, 0,00084 moles) se añadió, en porciones, a ácido clorosulfónico agitado (3 ml) enfriado a 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se agitó la solución resultante rojo intensa a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió luego gota a gota la mezcla de reacción, con cuidado, a agua helada agitada para dar un sólido pardo. La mezcla última se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se desecaron (Na_2SO_4) los extractos combinados y se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido pardo (0,24 g, 75%), usado en el paso siguiente sin más purificación; Rf 0,3 (sílice; diclorometano, metanol; 95:5).

35 Ejemplo 27

5 - [2 - Hidroxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonyl)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona

Una solución de 5 - (5 - clorosulfonyl - 2 - hidroxifenil) - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona (0,235 g, 0,0006 moles) y N-metilpiperazina (0,5 ml, 0,0045 moles) en etanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evaporó al vacío y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). Se filtró el precipitado fino, se lavó con agua, luego acetato de etilo, y se recristalizó en acetato de etilo/DMF para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco mate (0,260 g, 49%), p.f. 283-284°C. Encontrado: C, 53,53; H, 5,89; N, 18,40. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ requiere C, 53,80; H, 5,87; N, 18,82%.

Ejemplo 28

5 - [2 - Aliloxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonyl)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona

Bromuro de alilo (0,02 ml, 0,00023 moles) se añadió a una suspensión agitada de 5-[2-hidroxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonyl)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona (0,103 g, 0,00023 moles) y carbonato de potasio (0,032 g, 0,00023 moles) en 2-butanona (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se evaporó la mezcla de reacción al vacío y el residuo se suspendió en agua (20 ml). Se extrajo la suspensión acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml), se desecaron (Na_2SO_4) los extractos y, después de la filtración, se evaporó al vacío hasta dar un aceite. La cromatografía en columna en gel de sílice (2 g) usando un gradiente de elución de metanol en diclorometano (0-3%), seguido de evaporación al vacío de las fracciones apropiadas, dió un semisólido que se disolvió en acetona. La evaporación al vacío de la solución dió el compuesto del título (0,011 g, 10%),

ES 2 071 919 T3

p.f. 151-153°C, Rf 0,5 (sílice; diclorometano, metanol; 95:5), m/e 487 (M⁺).

Ejemplo 29

5 *4-(2-Etoxibenzamido)-1,3-dimetilpirazol-5-carboxamida*

Se preparó esta amida a partir de 4-amino-1,3 -dimetilpirazol-5-carboxamida (preparada por el procedimiento de J. Med. Chem., 1987, 30, 91), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (81%), p.f. 178-181°C. Encontrado: C, 59,89; H, 6,05; N, 18,44. C₁₅H₁₈N₄O₃ requiere C, 59,59; H, 6,00; N, 18,53%.

Ejemplo 30

15 *4-(2-Etoxifenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d] -pirimidin-7-ona*

4-(2-Etoxibenzamido)-1,3-dimetilpirazol-5-carboxamida (1,6 g, 5,29 mmoles) se añadió a ácido fosfórico (50 g) y la mezcla se calentó a 140°C durante 6 horas. Se enfrió la solución, se arrojó sobre agua helada (100 ml), y luego se hizo básica con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se desecaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97:3 de diclorometano y metanol. La recristalización del producto bruto en etanol acuoso dió el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, p.f. 201-204°C. Encontrado: C, 63,43; H, 5,57; N, 19,35. C₁₅H₁₆N₄O₂ requiere C, 63,36; H, 5,67; N, 19,71%.

25 Ejemplo 31

5-(5-Clorosulfonyl-1-etoxifenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H -pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

Se preparó el cloruro de sulfonilo a partir de 5-(2-etoxifenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d] -pirimidin-7-ona, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, y se obtuvo con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido blanco. Rf 0,3 (sílice:éter). Se uso sin más purificación.

Ejemplos 32-34

35 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de 5-(5-clorosulfonyl-2-etoxifenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H -pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y la amina apropiada siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9.

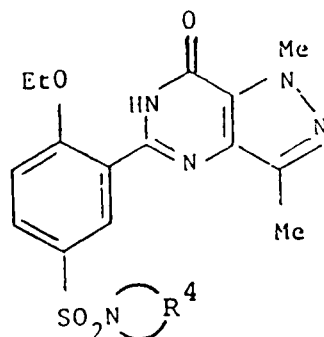
40 (Ver Tabla en la página siguiente)

45

50

55

60



EJEMPLO		% Rend.	p.f. (°C)	Análisis % (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
32		68	225-226	53.88 (53.79)	5.81 (5.87)	18.42 (18.82)
33		68	240-242	53.07 (52.76)	5.77 (5.59)	19.27 (19.43)
34		62	228-229	53.23 (52.93)	5.87 (5.92)	17.72 (17.63)

55 Ejemplo 35

Acido 4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico

60 Acido 3-n-propilpirazol-5-carboxílico (preparado por el procedimiento de Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 1568), se nitro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (75%), p.f. 169-173°C. Encontrado: C, 42,35; H, 4,56; N, 21,07. C₇H₉N₃O₄ requiere C, 42,21; H, 4,55; N, 21,10%.

Ejemplo 36

4-Nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

5

Una mezcla de ácido 4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico (7,8 g, 39,2 mmoles) y cloruro de tionilo (35 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío y el residuo sólido se añadió en porciones a una solución acuosa de hidróxido de amonio (40 ml) a 0°C. La mezcla se diluyó luego con agua (60 ml) y se extrajo con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol (3 x 100 ml).

10 Las fracciones orgánicas se combinaron, se desecaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, y el residuo se cristalizó en etanol para dar el carboxamida en forma de un sólido incoloro (1,0 g, 13%), p.f. 202-206°C. Encontrado: C, 42,35; H, 5,01; N, 28,38. C₇H₁₀N₄O₃ requiere 42,42; H, 5,09; N, 28,27%.

Ejemplo 37

15

4-Amino-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

Una solución de 4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (198 mg, 1,0 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de borohidruro de sodio (113 mg, 2,97 mmoles), 10% de paladio sobre carbón (5 mg) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a vacío. La recristalización el residuo en acetato de etilo-metanol dió el compuesto del título en forma de un sólido blanco mate (61 mg, 36%), p.f. 196-201°C. Rf 0,4 (sílice, diclorometano, metanol, hidróxido de amonio; 90:10:1). Encontrado: C, 48,96; H, 6,98; N, 32,08. C₇H₁₂N₄O requiere C, 49,98; H, 7,19; N, 33,31%.

25

Ejemplo 38

4-(2-Etoxibenzamido)-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

30

La amida del título se preparó a partir de 4-amino-3-n-propilpirazol-5-carboxamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (64%), p.f. 209-211°C. Encontrado: C, 60,73; H, 6,41; N, 17,80. C₁₆H₂₀N₄O₃ requiere C, 60,74; H, 6,37; N, 17,71%.

Ejemplo 39

35

5-(2-Etoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-etoxibenzamido)-3-n-propilpirazol-5-carboxamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 y se obtuvo en forma de un sólido blanco (16%), p.f. 199-201°C. Encontrado: C, 64,44; H, 6,19; N, 18,44%. C₁₆H₁₈N₄O₂ requiere C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78%.

40

Ejemplo 40

5-(5-Clorosulfonil-2-etoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

45

El cloruro de sulfonilo del título se preparó a partir de 5-(2-etoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y se obtuvo en forma de un sólido blanco (78%). Rf 0,25 (sílice; éter).

50

Se usó sin más purificación.

Ejemplo 41

5-[2-Etoxi-5-(4-metilpiperazinil)sulfonilfenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

55

La sulfonamida del título se preparó a partir de 5-(5-clorosulfonil-2-etoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido blanco (70%), p.f. 236-239°C. Encontrado: C, 54,84; H, 6,27; N, 18,10. C₂₁H₂₈N₆O₄S requiere C, 54,76; H, 6,13; N, 18,25%.

60

Ejemplo 42

3-Bromoetil-5-cloro-1-metil-4-nitropirazol

5 Se añadió n-bromosuccinamida (10,7 g, 60,0 mmoles) a una solución de 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol (8,78 g, 50,0 mmoles) en tetracloruro de carbono (100 ml) y la solución se calentó a reflujo mientras que se irradió con luz visible (lámpara de wolframio de 150 w) durante 3 días. A intervalos durante toda la reacción, se añadieron cantidades de peróxido de benzoílo (6 x 50 mg). Se eliminó el disolvente por evaporación al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con una mezcla
10 1:1 de diclorometano y hexano para dar el bromuro en forma de un sólido blanco mate (8,0 g, 63%), p.f. 80-82°C. Encontrado: C, 23,95; H, 2,05; N, 16,31. $C_5H_5BrClN_3O_2$ requiere C, 23,60; H, 1,98; N, 16,51%.

Ejemplo 43

5-Cloro-3-metoximetil-1-metil-4-nitropirazol

Una solución de 3-bromometil-5-cloro-1-metil-4-nitropirazol (5,0 g, 19,6 mmoles) en metanol (50 ml) se trató con nitrato de plata (5,75 g, 33,8 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se distribuyó entre
20 acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se desecaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla 97:3 de diclorometano y metanol, dió el pirazol del título en forma de un sólido blanco (1,6 g, 40%), p.f. 59-63°C. Encontrado: C, 34,65; H, 3,83; N, 20,05. $C_6H_8ClN_3O_3$ requiere C, 35,05; H, 3,92; N, 20,44%.

Ejemplo 44

5-Ciano-3-metoximetil-1-metil-4-nitropirazol

Una solución de 5-cloro-3-metoximetil-1-metil-4-nitropirazol (205 mg, 1,0 mmoles), cianuro de potasio (130 mg, 2,0 mmoles) y 18-corona-6 (10 mg) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se desecó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío, luego se cromatografió el residuo en
35 gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y pentano. Trituración del producto bruto con éter proporcionó un sólido amarillo (38 mg, 19%), p.f. 48-50°C. Encontrado: C, 42,89; H, 4,15; N, 28,78. $C_7H_8N_4O_3$ requiere C, 42,86; H, 4,11; N, 28,56%.

Ejemplo 45

4-Amino-5-ciano-3-metoximetil-1-metilpirazol

El compuesto del título se preparó a partir 5-ciano-3 -metoximetil-1-metil-4-nitropirazol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido blanco mate (68%), p.f. 82-84°C. Encontrado: C, 50,81; H, 6,13; N, 33,94. $C_7H_{10}N_4O$ requiere C, 50,59; H, 6,07; N, 33,72%.

Ejemplo 46

5-Ciano-4-(2-etoxibenzamido)-3-metoximetil-1-metilpirazol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino -5-ciano-3-metoximetil-1-metilpirazol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y se obtuvo en forma de un sólido blanco mate (61%), p.f. 103-105°C. Encontrado: C, 61,21; H, 5,98; N, 17,80. $C_{16}H_{18}N_4O_3$ requiere C, 61,13; H, 5,77; N, 17,83%.

Ejemplo 47

5-(2-Etoxifenil)-3-metoximetil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-ciano -4-(2-etoxibenzamido)-3-metoximetil-1-metilpirazol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, por generación *in situ* de derivado de amida
60 primaria en 5, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (38%), p.f. 160-161°C. Encontrado: C, 61,35; H, 5,75; N, 17,98. $C_{16}H_{18}N_4O_3$ requiere C, 61,13; H, 5,77; N, 17,83%.

Ejemplo 48

3-Metoximetil-1-metil-5-[5-(4-metil-5-[5-(4-metilpiperazinilsulfonil)-2-etoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]-pirimidin-7-ona

5

5-(2-Etoxifenil)-3-metoximetil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (470 mg, 1,50 mmoles) se disolvió en ácido clorosulfónico (3 ml) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió cuidadosamente sobre agua helada (50 ml). La solución resultante se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio, luego se extrajo con una mezcla 20:1 de diclorometano y metanol (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió el residuo en etanol (5 ml) y la solución se trató con N-metilpiperazina (450 mg, 4,5 mmoles). Después de 1 hora a temperatura ambiente se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y solución acuosa de hidróxido de amonio (90:100:1 en volumen). La trituración del producto bruto con acetato de etilo dió el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg, 7%), p.f. 198-199°C. Encontrado: C, 52,94; H, 6,04; N, 17,67. C₂₁H₂₈N₆ O₅S requiere C, 52,93; H, 5,92; N, 17,64%.

También se aisló después de la cromatografía y cristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y metanol, *3-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-metilpiperazinilsulfonil)-2-etoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona* en forma de un sólido blanco (51 mg, 7%), p.f. 209-210°C. Encontrado: C, 51,94; H, 5,77; N, 18,05. C₂₀H₂₆ N₆O₅S requiere C, 51,94; H, 5,67; N, 18,17%.

Ejemplo 49

Ester etílico del ácido 1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico

Este pirazol se preparó a partir del éster etílico del ácido 3-n-propilpirazol-5-carboxílico y sulfato de dietilo, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y se obtuvo en forma de un aceite incoloro (72%). Rf 0,5 (sílice); acetato de etilo, hexano; 1:1).

30

Ejemplo 50

Acido 1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico

Este ácido carboxílico se preparó a partir del éster etílico del ácido 1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, y se obtuvo en forma de un sólido pardo claro (89%), p.f. 73-77°C. Encontrado: C, 58,62; H, 7,69; N, 15,23. C₉H₁₄N₂O₂ requiere C, 47,57; H, 5,77; N, 18,49%.

Ejemplo 51

Acido 1-etil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (96%), p.f. 120-123°C. Encontrado: C, 47,61; H, 5,81; N, 18,54. C₉H₁₃N₃O₄ requiere C, 47,57; H, 5,77; N, 18,49%.

Ejemplo 52

1-Etil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

La amida del título se preparó a partir del ácido 1-etil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, y se obtuvo en forma de un sólido blanco mate (86%), p.f. 119-120°C. Encontrado: C, 47,38; H, 6,18; N, 24,34. C₉H₁₄N₄O₃ requiere C, 47,78; H, 6,24; N, 24,77%.

55

Ejemplo 53

4-Amino-1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-etil-4-nitro-3-n-propilpirazol-5-carboxamida, por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, y se obtuvo en forma de un sólido blanco mate (100%), p.f. 93-97°C. Encontrado: C, 55,17; H, 8,34; N, 28,93. C₉H₁₆N₄O requiere C, 55,08; H, 8,88; N, 28,55%.

60

Ejemplo 54

4-(2-Etoxibenzamido)-1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida

5

La amida del título se preparó a partir de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida y cloruro de 2-etoxibenzoilo, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (73%), p.f. 139-141°C. Encontrado: C, 63,03; H, 7,15; N, 16,50. C₁₈H₂₄N₄O₃ requiere C, 62,77; H, 7,02; N, 16,27%.

10

Ejemplo 55

5-(2-Etoxifenil)-1-etil-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

15

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-etoxibenzamido)-1-etil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (46%), p.f. 112-114°C. Encontrado: C, 66,59; H, 6,85; N, 17,26. C₁₈H₂₂N₄O₂ requiere C, 66,23; H, 6,79; N, 17,17%.

20

Ejemplo 56

5-(5-Clorosulfonil-2-etoxifenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

25

El compuesto del título se preparó a partir del 5-(2-etoxifenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, y se obtuvo como un solvato del cloruro de metileno (86%), p.f. 170-172°C. Encontrado: C, 49,82; H, 4,84; N, 12,77. C₁₈H₂₁ClN₄O₄S; 1/6 CH₂Cl₂ requiere C, 49,70; H, 4,90; N, 12,77%.

Ejemplo 57

30

5-[2-Etoxi-5-(4-metilpiperazinsulfonil)fenil]-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

35

La sulfonamida del título se preparó a partir de 5-(5-clorosulfonil-2-etoxifenil-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y N-metilpiperazina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (43%), p.f. 160-162°C. Encontrado: C, 57,24; H, 6,17; N, 16,83. C₂₃H₃₂N₆O₄S requiere C, 56,54; H, 6,60; N, 17,20%. Rf 0,35 (sílice; diclorometano, metanol; 9:1).

Ejemplo 58

40

5-(2-Etoxi-5-[4-(2-hidroxietil)piperazinsulfonil]fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

45

La sulfonamida del título se preparó a partir de 5-(5-clorosulfonil-2-etoxifenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y N-(2-hidroxietil)piperazina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (88%), p.f. 191-193°C. Encontrado: C, 55,74; H, 6,55; N, 15,78. C₂₄H₃₄N₆O₅S requiere C, 55,58; N, 6,61; H, 16,20%.

50

55

60

REIVINDICACIONES

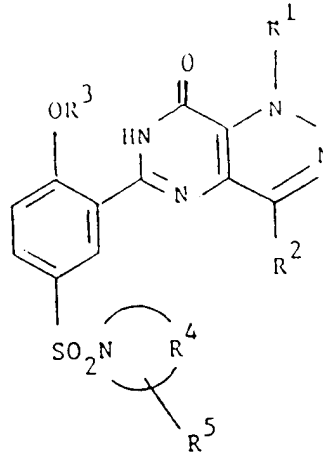
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

5

10

15

20



en la que

25

R¹ es H, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₅ cicloalquilo o C₁-C₃ perfluoroalquilo;

R² es H, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por OH, C₁-C₃ alcoxi o C₃-C₆ cicloalquilo, o C₁-C₃ perfluoroalquilo;

30

R³ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alqueno, C₃-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, C₁-C₆ perfluoroalquilo o (C₃-C₆ cicloalquil)C₁-C₆ alquilo;

R⁴ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino, o 4-N-(R⁶)-piperazinilo;

35

R⁵ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, NR⁷R⁸, o CONR⁷R⁸;

R⁶ es H, C₁-C₆ alquilo, (C₁-C₃ alcoxi) C₂-C₆ alquilo, hidroxil C₂-C₆ alquilo, (R⁷R⁸N)C₂-C₆ alquilo, (R⁷R⁸NCO) C₁-C₆ alquilo, CONR⁷R⁸, CSNR⁷R⁸ o C(NH)NR⁷R⁸;

40

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, (C₁-C₃ alcoxi)C₂-C₄ alquilo o hidroxil C₂-C₄ alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

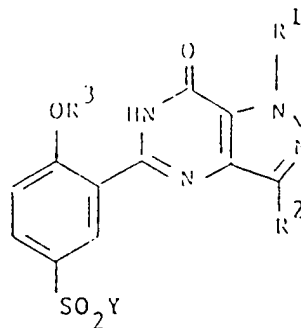
45

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

50

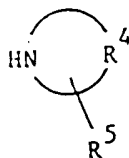
55

60



ES 2 071 919 T3

en la que R¹, R² y R³ son los anteriormente definidos e Y es cloro, bromo o fluoro, con un compuesto de fórmula:



en la que R⁴ y R⁵ son los anteriormente definidos, y opcionalmente la conversión del producto requerido en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R¹, R², R⁴ y R⁵ son de acuerdo con la Reivindicación 1, y R³ es H, seguido de O-alkilación del fenol y conversión opcional del producto requerido en una sal farmacéuticamente aceptable.

20 3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 en el que R¹, R⁴ y R⁵ son de acuerdo con la Reivindicación 1, y R³ es de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en el que R² contiene un sustituyente hidroxil protegido por acetilo o benzoilo, siendo separado dicho grupo protector posteriormente por hidrólisis con bases antes de la conversión opcional del producto requerido en una sal farmacéuticamente aceptable.

25 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones de 1 a 3 en el que R¹ es H, metilo o etilo; R² es C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido por OH o metoxi; R³ es C₂-C₃ alquilo o alilo; R⁴ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido completa un grupo piperidino o 4-N-(R⁶)-piperazinilo; R⁵ es H, NR⁷R⁸ o CONR⁷R⁸; R⁶ es H, C₁-C₃ alquilo, hidroxil C₂-C₃ alquilo, CONR⁷R⁸, CSNR⁷R⁸ o C(NH)NR⁷R⁸; y R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H o metilo.

30

5. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que R¹ es metilo; R² es n-propilo, R³ es etilo, n-propilo o alilo; R⁴ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se une completa un grupo 4-N-(R⁶)-piperazinilo; R⁵ es H; y R⁶ es H, C₁-C₃ alquilo o 2-hidroxietilo.

35 6. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5 en el que dicho compuesto de fórmula (I) producido se selecciona de:

5 - [2 - aliloxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

40

5 - [2 - etoxi - 5 - (piperazinilsulfonil)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

45 5 - [2 - etoxi - 5 - (4 - metilpiperazinilsulfonilo)fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

5 - [2 - etoxi - 5 - [4 - (2 - propil)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

50 5 - [2 - etoxi - 5 - [4 - (2 - hidroxietil)piperazinilsulfonil]fenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

1 - metil - 5 - [5 - (piperazinilsulfonil) - 2 - n - propoxifenil] - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona;

55

60

y 5 - [5 - [4 - (2 - hidroxietil)piperazinilsulfonil] - 2 - n - propoxifenil] - 1 - metil - 3 - n - propil - 1,6 - dihidro - 7H - pirazolo[4,3 - d]pirimidin - 7 - ona,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
