

AÑO

Expediente núm.



245280

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, de nacionalidad

domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

Procedimiento para la obtención de nuevas pirazolo-
pirimidinas 1-sustituidas.

Nº 10974

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

245 280

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 3912/1+2.

245280

13 NO



Memoria Descriptiva

sobre:

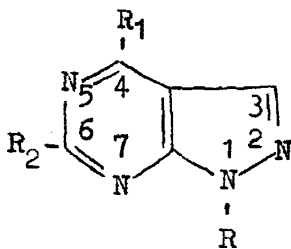
"Procedimiento para la obtención de nuevas pirazolo-
pirimidinas 1-sustituídas".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la
obtención de pirazolo [3,4-d] pirimidinas de la fórmula





245280

donde R significa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono, preferentemente un resto butílico o amílico recto o ramificado, o un resto ciclo-

5. pentílico o ciclohexílico, y donde R₁ y R₂ representan grupos amino libres o preferentemente sustituidos, y R₂ además también puede significar hidrógeno, y de sus sales.

Los sustituyentes del grupo amino son ante todo restos hidrocarburos saturados que, en caso dado, también pueden estar interrumpidos en lacadena de carbono por

10. átomos hetero, tales como hidrógeno, nitrógeno o azufre.

Preferibles son los grupos alquiloamínicos bajos, tales como grupos mono- o dialquiloamínicos grupos pirrolidínico, piperidínico, morfolínico o piperacínico. Sustituyentes

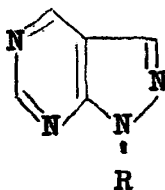
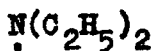
15. de alquilo bajo de los grupos amino son especialmente los restos metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o amílico.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, ante todo actúan como dilatadores coronarios. Poseen además un efecto central, diurético, analgético y antireumático. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos correspondientes. Además son purino-antimetaboliténicos.

20.

Especial mención, debido a su efecto dilatador coronario, diurético y analgético, merecen las 4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidinas de la fórmula

25.



30.

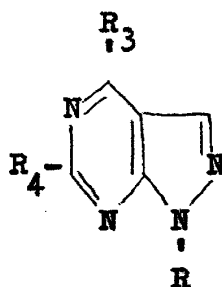


245280

donde R significa el resto ciclohexílico o butílico secundario.

Los nuevos compuestos se obtienen, si en los compuestos de la fórmula

5.



10.

donde R tiene el significado antes señalado, R₃ el significado indicado más arriba para R₁ o representa un resto transformable en R₁ y R₄ posee el significado antes señalado para R₂ o representa un resto transformable en R₂ o hidrógeno, y donde por lo menos uno de los restos

15.

R₃ y R₄ se puede transformar en R₁ o R₂, los restos transformables en R₁ o R₂ se transforman simultáneamente o consecutivamente, directamente o por etapas en dichos restos.

20.

Restos transformables en R₁ o R₂ son especialmente átomos de halógeno, tal como cloro o grupos mercapto eterificados o libres, tales como, por ejemplo, los grupos alquilomercapto. La transformación se realiza en forma en sí ya conocida, en primer lugar por reacción con la correspondiente amina HR₁ o HR₂. Si aquí se parte de una

25.

4,6-dihalogeno-1-R-pirazolo[3,4-b]piridina, entonces, bajo condiciones de reacción benignas, se intercambia primeramente al átomo de halógeno en posición 4, después de lo cual, el átomo de halógeno en la posición 6, en caso

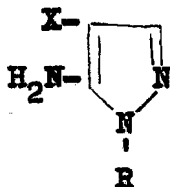
245280



5. dado después de la transformación en un grupo mercapto eterificado, se puede sustituir en una segunda etapa por el grupo amínico R_2 . Al emplearse, por el contrario, condiciones más fuertes, se intercambian simultáneamente ambos átomos de halógeno en un solo proceso de trabajo.

Los nuevos compuestos de la fórmula señalada al principio, donde R_1 significa un grupo amino sustituido, o preferentemente libre, y R_2 hidrógeno, se obtienen también si los pirazoles de la fórmula

10.



15.

donde X representa un grupo nítrico aminidínico, se reaccionan con ácido fórmico o, en caso dado, sus derivados reaccionables, por ejemplo formamida, conteniendo este último componente de la reacción y/o X un grupo amínico. La condensación se realiza preferentemente a temperatura más elevada, en caso dado, en presencia de agentes de condensación, tal como en presencia de ácidos.

20.

En los procedimientos arriba señalados se parte preferentemente de aquellos materiales iniciales de los que se obtienen las pirazolopirimidinas arriba señaladas como especialmente valiosas.

25.

El procedimiento reivindicado abarca también aquellas formas de ejecución en las que se parte del producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe

30.



1958

2-5280

en cualquier etapa.

Las 1-R-4- o 4,6-halógeno-piridazolo[3,4-d] pirimidinas, empleadas como material inicial, se obtienen en la forma usual de los correspondientes compuestos hidroxí mediante tratamiento con agentes halogenizantes, especialmente halogenuros del ácido fosfórico, tales como oxiclорuro de fósforo/oxibromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo.

10. Las 1-R-pirazolo[3,4-d]-pirimidinas empleables como material inicial, que en las posiciones 4 o 4,6 muestran grupos mercapto libres o eterificados, se obtienen convenientemente, en forma usual, de los correspondientes compuestos halogénicos, por ejemplo, por sustitución de los átomos de halógeno por grupos mercapto libres o eterificados mediante reacción con tiourea o mercapturos de metal, mercaptanos de metal, o de los correspondientes compuestos hidroxí, mediante reacción con agentes que sustituyen oxígeno por azufre, tales como pentasulfuro de fósforo y, en caso dado, ulterior sustitución de los grupos tiólicicos formados, por ejemplo, por tratamiento con ésteres de alcoholes reaccionables.

25. Las 1-R-4- o 4,6-hidroxí-pirazolo[3,4-d]pirimidinas, antes empleadas, se obtienen por condensación de ácidos 3-amino-2-R-pirazol-4-carbónicos, preferentemente en forma de sus derivados reaccionables que muestren un grupo carbónílico, tal como sus ésteres o amidas, con ácido carbónico o ácido fórmico, preferentemente en forma de sus derivados funcionales reaccionables, tal como formamida, urea, uretano, isocianatos, isotiocianatos o fosgeno, bajo la condición, de que por lo

30.



245280

1958

menos uno de los participantes en la reacción esté presente en forma de un amida. Así se puede, por ejemplo, reaccionar con urea 2-R-3-amino-4-carboetoxi-pirazol con formamida o 2-R-3-amino-4-carbamilo-pirazol.

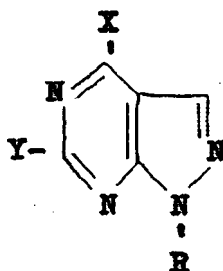
5. La condensación de los aminopirazoles a las hidroxipirazolo-pirimidinas se efectúa preferentemente a temperaturas superiores a 100°, en caso dado, en presencia de agentes diluyentes y/o de condensación, en recipientes abiertos o cerrados.
10. Los ácidos 2-R-3-amino-pirazolo-4-carbónicos o sus derivados empleados se obtienen por ejemplo por reacción de ácido α -ciano- α -formiloacético o sus derivados funcionales, tal como sus ésteres, amidinas, amidas o del nitrilo y/o sus ésteres, enólicos, acetaleno o mercaptaleno con hidracinas de la fórmula R-NH-NH₂. Como derivados funcionales del ácido α -ciano- α -formiloacético se emplean preferentemente ésteres enólicos de los derivados del ácido α -ciano- α -formiloacético, tal como derivados del ácido alcoximetilencianoacético, por ejemplo, el éster etílico del ácido etoximetilencianoacético o el nitrilo del ácido etoximetilencianoacético. La condensación a los pirazoles transcurre ya bajo condiciones benignas. Convenientemente se trabaja sin embargo a temperatura más elevada, en caso dado, en presencia de agentes de condensación, tal como, por ejemplo, en presencia de ácidos. Ventajosamente se reaccionan los componentes de la reacción en presencia de un agente de dilución, tal como un alcohol, toluol o cloroformo. En los 3-amino-pirazoles obtenidos se puede seguir transformando, en forma usual, el grupo carboxílico
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



245280

libre o funcionalmente modificado. Así se puede, por ejemplo, esterificar, halogenizar o amidizar un grupo carboxílico libre, saponificar o amidizar un grupo éster o saponificar un grupo nitrilo.

5. Las materias iniciales antes descritas, de la fórmula



10. donde X representa un grupo oxi, un átomo de halógeno, un grupo mercapto libre o eterificado e Y está por X o hidrógeno, son nuevas. Ellas mismas poseen valiosas propiedades farmacológicas. Son antagonistas de purina y actúan restringentes de tumores. Especialmente poseen
15. propiedades dilatadoras coronarias, centrales, anti-reumáticas y diuréticas. Además de su empleo como productos intermedios, se pueden utilizar también como medicamentos. Su obtención es asimismo objeto de la presente invención, así como la obtención de los 2-R-3-amino-4-carboxi-pirazoles
20. nuevos, empleados como material inicial y sus derivados, con excepción de los nitrilos.

Las demás materias iniciales se obtienen, siempre que sean nuevas, por métodos en sí ya conocidos.

25. Los nuevos compuestos, con carácter básico, forman sales con los ácidos inorgánicos u orgánicos.



245280

Como ácidos formadores de sales entran en consideración: ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, 5. aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-oxibenzoico, 10. salicílico o p-aminosalicílico; ácido metanosulfónico etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácido toluolsulfónico, ácidos naftalinsulfónicos o ácido sulfanílico.

Las nuevas pirazolopirimidinas arriba descritas, 15. sus sales o mezclas correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Como 20. tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos antes descritos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, 25. colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, 30. tales como agentes de conservación, estabilización,



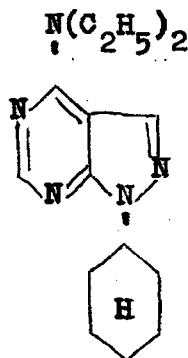
245280

humectación o emulsión. Asimismo pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celcio.

EJEMPLO 1.

10. 15 g de 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 50 cm³ de dietiloamina se calientan juntos en un recipiente cerrado durante 5 horas a 90-100°. El producto de reacción se extrae enjuagando con 100 cm³ de benzol y la parte sin disolver se filtra en vacío. El filtrado se mezcla con sosa cáustica 2-n y se agita con éter. Después de vaporizar el éter se obtiene como
15. residuo la 1-ciclohexilo-4-dietilo-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



20. del punto de fusión 75-77°. Después de volver a recristalizar de petroléter sube el punto de fusión a 78-79°.

La 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene como sigue:

30. A una solución de 15,05 g de hidrocioruro de ciclohexilohidracina en 50 cm³ de etanol abs. se agrega

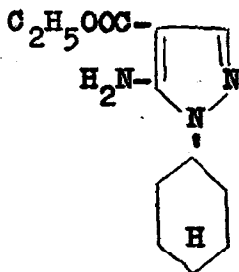


245280

una solución de 2,3 g de sodio en 40 cm³ de etanol abs. La solución de reacción se mezcla con 16,9 g de éster etílico del ácido etoximetilencianoacético, disuelto en 20 cm³ de etanol, y se calienta durante 10 horas

5. hasta hervir. Después de enfriar se filtra en vacío del cloruro sódico precipitado y el filtrado se evapora hasta secar. El residuo cristalino se frota con agua y se filtra en vacío. De esta manera se obtiene el 2-ciclohexilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula

10.



del punto de fusión 112-114°. Al recrystalizar de

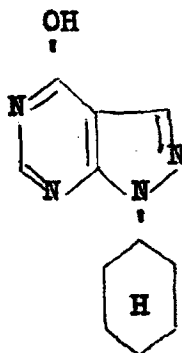
15.

petroléter sube el punto de fusión a 115-116°.

20 g de 2-ciclohexilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan con 50 g de formamida durante 6 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar cristaliza la 1-ciclohexilo-4-hidroxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la

20.

fórmula



25.



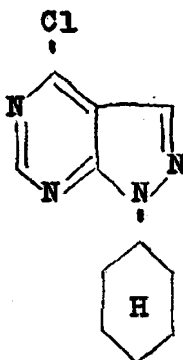
1958

245280

Esta muestra el punto de fusión 245-246°.

- 21,8 g de 1-ciclohexilo-4-hidroxi-pirazolo[3,4-d] pirimidina se calientan con 100 cm³ de oxiclорuro fosfórico durante 8 horas hasta hervir. Se evapora del oxiclорuro fosfórico, el residuo se introduce en agua de hielo, ^{con} sosa cáustica 2-n se pone a un valor pH 10 y se extrae con éter. El residuo etérico se recristaliza de petroléter. Se obtiene así la 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 5.

10.



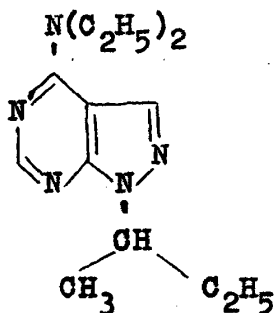
15.

en cristales blancos del F 67-68°.

EJEMPLO 2.

- 7g de 1-(butilo sec.)-4-cloro-pirazolo[3,4-d] pirimidina se calientan en 50 cm³ de dietiloamina durante 5 horas a 90-100°. El producto de reacción se enjuaga con 100 cm³ de benzol y la precipitación se filtra. El filtrado se mezcla con sosa cáustica 2-n, se extrae con éter y el residuo etérico se destila en alto vacío. La 1-(butilo sec.)-4-dietiloamino-pirazolo[3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 20.

245280



5. destila bajo una presión de 0,08 mm Hg a 116-118°.

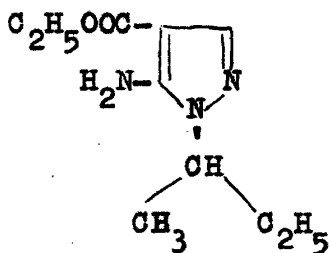
El monohidrocioruro obtenido en la forma usual funde a 162,5-163,5°.

La 1-(butilo sec.)-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

10.

16,9 g de éster etílico del ácido etoximetileno-cianoacético y 8,8 g de butilo sec.-hidracina se calientan hasta hervir en 100 cm³ de etanol durante 10 horas. Se vaporiza en vacío y el residuo se destila en vacío.

15. El 2-(butilo sec.)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula



20. hierve bajo una presión de 0,09 mm Hg a 105-107°.

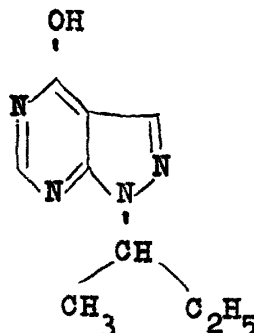
10,4 g de 2-(butilo sec.)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan con 25 cm³ de formamida durante 6 horas a 200-210°. De la solución de reacción, enfriada a 0°, se obtiene la 1-(butilo sec.)-4-hidroxi-pirazolo



1958.

245280

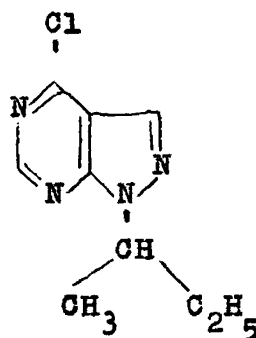
[3,4-d]pirimidina cristalina de la fórmula



5. del punto de fusión 174-175°.

9,6 g de 1-(butilo sec.)-4-hidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina se hierven al reflujo durante 8 horas con 50 cm³ de oxiclورو fosfórico. Se vaporiza el oxiclورو de fósforo, el residuo se vierte sobre agua de

10. hielo, con sosa cáustica 2-n se pone al valor pH de 10, se extrae con éter y el residuo etérico se destila en vacío. La 1-(butilo sec.)-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



15. hierve bajo una presión de 10 mm Hg a 137-138°.

EJEMPLO 3.

15 g de 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina y 50 cm³ de dietilоamina se calientan juntos en un recipiente cerrado durante 6 horas a 90-100°. El producto de reacción se mezcla con éter,

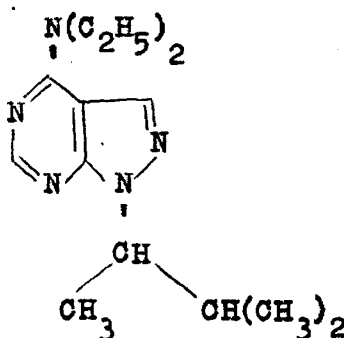
20.



245280

13

- la parte insoluble se filtra en vacío y el filtrado etérico se lava con sosa cáustica 2-n. El residuo etérico se destila bajo una presión de 0,2 mm Hg a 149-151°. La 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-dietiloamino-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 5.



10. se obtiene de esta manera en forma de aceite amarillento. El hidrocioruro obtenido en la forma usual funde a 184-185°.

- La 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-cloro-pirazolo [3,4-d] pirimidina empleada como material inicial se obtiene de la siguiente manera:
- 15.

- Una solución de 50 g de hidrato hidracínico en 500 cm³ de ácido clorhídrico 2-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 86 g de metiloisopropiloacetona. Se hidriza a temperatura de ambiente y a una presión de 19 atm. con 2 g de óxido de platino como catalizador.
20. En el plazo de una hora se reciben 22,4 litros de hidrógeno, lo que corresponde a un mol. de H₂. Se filtra entonces en vacío del catalizador, se vaporiza en vacío hasta secar y el residuo se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica conc. con lo que se separa el 3-hidracino-2-metilo-butano como
- 25.

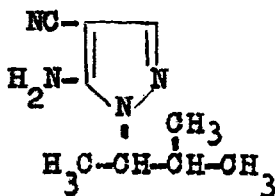


245280

aceite. Para limpiar, se destila el aceite, separado en el embudo separador. El 3-hidracino-2-metilo-butano destila a una presión de 11 mm Hg a 39-44°.

5. Una solución de 24,4 g de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico en 250 cm³ de etanol se mezcla con 21 g de 3-hidracino-2-metilo-butano. La mezcla de reacción se calienta durante 12 horas al reflujo, se deja enfriar y se filtra en vacío de la precipitación obtenida. Después de la recristalización de etanol se obtiene el

10. 2-[3'-metilo-butilo-(2')] 7-3-amino-4-ciano-pirazol de la fórmula



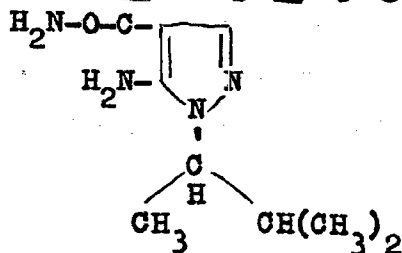
15.

en cristales blancos del F 167-168°.

20. 18 g de 2-[3'-metilo-butilo-(2')] 7-3-amino-4-ciano-pirazol se mezclan con 200 cm³ de sosa cáustica y 100 cm³ de alcohol y la solución se calienta durante 3 horas hasta hervir. El alcohol se vaporiza en vacío, se deja enfriar y la precipitación obtenida se filtra el vacío. Esta última se recristaliza de alcohol. Se obtiene así el 2-[3'-metilo-butilo-(2')] 7-3-amino-4-carbamilo-pirazol de la fórmula

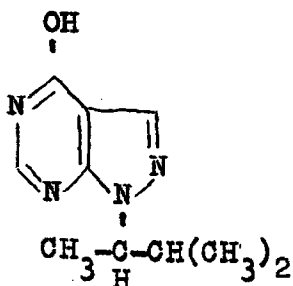


245280



en cristales blancos del punto de fusión 227-228°.

5. 10 g de 2-[3'-metilo-butilo-(2')] -3-amino-4-carbamilo-pirazol se calientan con 30 g de formamida durante 5 horas en un baño de 200-210°. Después de enfriar cristaliza la 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-hidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



10.

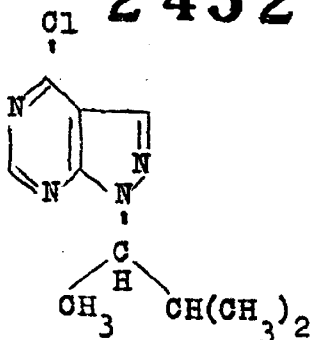
del punto de fusión 190-192°.

- 20 g de 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-hidroxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina se calientan con 100 cm³ de oxiclорuro de fósforo durante 12 horas hasta hervir. El oxiclорuro de fósforo se vaporiza en vacío, el residuo se introduce en agua de hielo, con sosa cáustica 2-n se pone el valor pH a 10 y se extrae con éter. El residuo etérico se recristaliza de petroléter. Se obtiene así
20. la 1-[3'-metilo-butilo-(2')] -4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



1958

245280

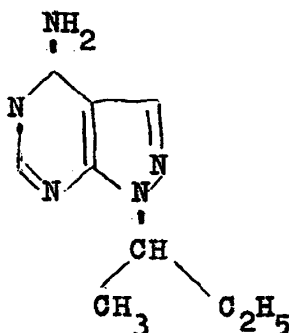


5. en cristales blancos del punto de fusión 45-46°.

EJEMPLO 4.

11,4 g de 1-butilo sec.-4-cloro-pirazolo[3,4-d] pirimidina se calientan en 250 cm³ de amoníaco alcohólico 8-n durante 5 horas a 140-150°. Después de enfriar se vaporiza la solución de reacción hasta secar, el residuo se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. Después de vaporizar la solución cloruro metilénica se obtiene como residuo la 1-butilo sec.-4-amino-pirazolo- [3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.

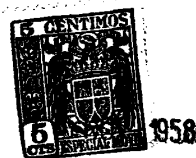


del punto de fusión 128-130°. Después de recristalizar una vez de éter sube el punto de fusión^a /131-132°.

20.

Para la obtención del hidrocioruro se disuelven 3,86 g de la base arriba indicada en 15 cm³ de alcohol abs. se mezcla con 7,46 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico

245280



2,7-n y finalmente se estrecha a un volumen de unos 10cm³. Al añadirse éter cristaliza el monohidrocloruro del punto de fusión 163-164°:

5. La base arriba descrita se puede obtener asimismo fácilmente de la siguiente forma: 20 g de 2-butilo sec.-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan con 60 cm³ de formamida, bajo nitrógeno, durante 8 horas a 200-220°. Después de enfriar se mezcla la solución de reacción con agua, se extrae con mucho cloruro metilénico y el residuo obtenido de la solución cloruro metilénica evaporizada se recristaliza de éter. De esta manera se obtiene la 1-butilo sec.-4-amino-pirazolo $\frac{3,4-d}{7}$ pirimidina, antes descrita, del punto de fusión 130-131°.

10. El 2-butilo sec.-3-amino-4-ciano-pirazol, empleado como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

15. Una solución de 200 g de hidrato hidracínico en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla, agitando y enfriando con hielo, con 288 g de etilometilacetona.
20. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 100 atm. con 2 g de óxido de platino como catalizador. En el plazo de 45 minutos se han recibido la cantidad calculada para 4 mol. de hidrógeno, 89,6 litros. Se filtra en vacío del catalizador, el filtrado se pone con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 4 y la solución se estrecha en vacío hasta que empiece la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica enfriando con hielo. Se agrega aun hidróxido sódico sólido hasta que la butilo sec.-hidracina se separe en forma de aceite. El aceite se decantiza, se
- 25.
- 30.

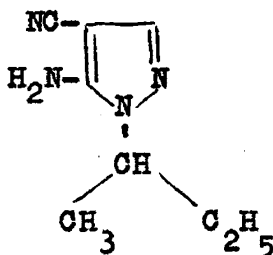
245289



1958

seca sobre hidróxido sódico y se destila. La butilo sec.-hidracina destila entre 102 y 109°.

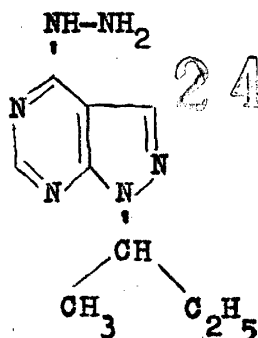
5. 122 g de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico se disuelven en 800 cm³ de alcohol etílico y se mezcla con una solución de 88 g de butilo sec.-hidracina en 200 cm³ de alcohol etílico. Se calienta durante 10 horas hasta hervir. A continuación se vaporiza en vacío el alcohol etílico, con lo que se precipita un producto sólido. Este último se recrystaliza de alcohol etílico obteniéndose así el 2-butilo sec.-3-amino-4-ciano-pirazol de la fórmula
- 10.



15. en cristales del punto de fusión 147-148°.

EJEMPLO 5.

- 8 g de 1-butilo sec.-4-metilomercapto-pirazolo [3,4-d]pirimidina se hierven al reflujo con 7 cm³ de hidrato hidracínico en 36 cm³ de alcohol abs. durante 4 horas. A continuación se vaporiza la solución de reacción en vacío, el residuo cristalino se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. De la solución clorofórmica vaporizada se obtiene como residuo la 1-butilo sec.-4-hidracino-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula
- 20.



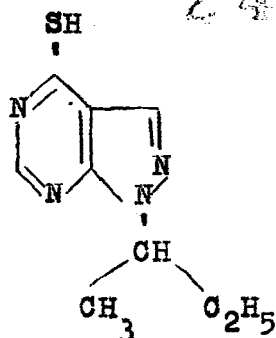
5. que, después de recrystalizar de éter, funde a 126-127°.

La 1-butilo sec.-4-metilo-mercapto-pirazolo [3,4-d]pirimidina empleada como material inicial se obtiene como sigue:

10. 19,2 g de 1-butilo sec.-4-hidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina en 110 cm³ de piridina se hierven al reflujo con 26,7 g de pentasulfuro de fósforo durante 5 horas. A continuación se introduce la solución de reacción aun caliente en 800 cm³ de ácido clorhídrico 1-n y, mediante la adición eventual de ácido clorhídrico,
15. se pone el valor pH de la solución a 3-4. Se deja reposar durante unas 12 horas y entonces se filtra en vacío los cristales precipitados. Estos se mezclan con 400 cm³ de sosa cáustica 1-n, la parte insoluble se filtra. En el filtrado claro se introduce ácido clorhídrico 5-n
20. hasta que el pH sea de 2-3, con lo que se separa la 1-butilo sec.-4-mercapto-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



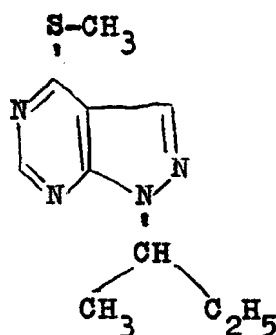
24528013



del punto de fusión 152-153°.

5. A 10,4 g de 1-butilo sec.-4-mercapto-pirazolo $\left[3,4-d\right]$ pirimidina en 60 cm³ de sosa cáustica 1-n se agregan gota a gota, en el plazo de 3 minutos, 6,1 cm³ de sulfato dimetílico y se sigue agitando durante 1 hora, con lo que en la solución de reacción se forman dos capas.
10. La solución se agita ahora con 300 cm³ de cloroformo durante 2 horas. Después de vaporizar la solución clorofórmica se destila el residuo en alto vacío y se obtiene así la 1-butilo sec.-4-metilomercapto-pirazolo $\left[3,4-d\right]$ pirimidina de la fórmula

15.



20. del punto de ebullición (0,2 mm) 102-105°.

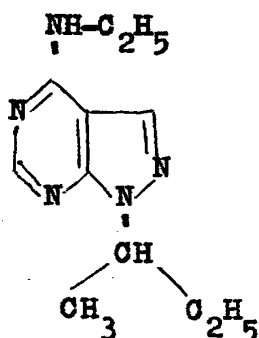
EJEMPLO 6.

15 g de 1-butilo sec.-4-cloro-pirazolo $\left[3,4-d\right]$ pirimidina, en 50 cm³ de alcohol abs., se mezclan con



245280

166 cm³ de una solución alcohólica de etiloamina 4-n y en el tubo cerrado se calienta durante 5 horas a 90-100°. A continuación se vaporiza la solución de reacción en vacío. El residuo sólido se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene la 1-butilo-sec.-4-etiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



10. del punto de fusión 106-107°.

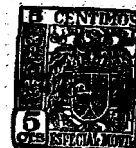
Para la obtención del hidrocloreto se disuelven 3,29 g de la base arriba descrita en 25 cm³ de alcohol y se mezcla con 5,55 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 2,7-n. Después de estrechar en vacío, y al agregar éter, cristaliza el monohidrocloreto de la 1-butilo sec.-4-etiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 142-143°.

15.

EJEMPLO 7.

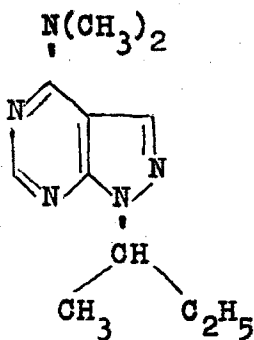
13,2 g de 1-butilo sec.-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina se calientan con 130 cm³ de una solución dimetilamínica alcohólica 7-n en el tubo cerrado durante 5 horas a 90-100°. A continuación se vaporiza la solución de reacción en vacío, el residuo sólido se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene

25.



245280

como residuo la 1-butilo sec.-4-dimetiloamino-pirazolo
[3,4-d]pirimidina de la fórmula



del punto de fusión 86-87°.

10. Para la obtención del hidrocioruro se disuelven 4,38 g de la base antes descrita en 25 cm³ de alcohol, se mezcla con 7,4 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 2,7-n y se estrecha fuertemente en vacío. Al agregar éter cristaliza el hidrocioruro de la 1-butilo sec.-4-dimetiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 228-229°.
- 15.

La base antes descrita se puede obtener también de la siguiente manera:

20. 8,6 g de 1-butilo sec.-4-metilomercapto-pirazolo[3,4-d]pirimidina se calientan en 130 cm³ de dimetiloamina en el tubo cerrado durante 6 horas a 100°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloroformo. De la solución clorofórmica evaporada se obtiene como residuo la 1-butilo sec.-4-dimetiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina antes descrita del punto de fusión 86-87°.
- 25.

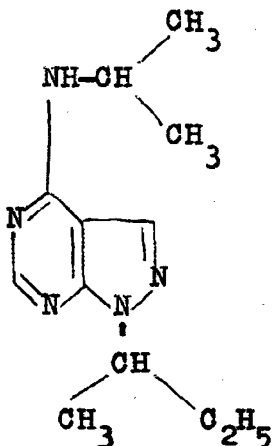


EJEMPLO 8.

245280

10,5 g de 1-butilo sec.-4-cloro-pirazolo[3,4-d] pirimidina se calientan con una solución de 29,5 g de isopropiloamina en 130 cm³ de alcohol en el tubo cerrado durante 5 horas a 95-100°. Después de evaporar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtienen la 1-butilo sec.-4-isopropiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

10.



15. del punto de fusión 119,5-121°.

Para la obtención del hidrocloreuro se disuelven 4,66 g de la base antes descrita en 25 cm³ de alcohol abs. y se agregan 7,4 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 2,7-n y se estrecha en vacío. Al agregarse éter cristaliza el monohidrocloreuro de la 1-butilo sec.-4-isopropiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 181-182°.

20.

EJEMPLO 9.

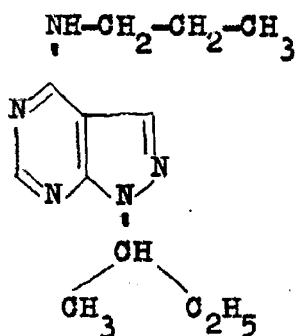
10,5 g de 1-butilo sec.-4-cloro-pirazolo[3,4-d] pirimidina se calientan con una solución de 29,5 g de n-propiloamina en 130 cm³ de alcohol, en el tubo cerrado,

25.



245280

5. durante 5 horas en el tubo de bomba a 95-100°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene como residuo la 1-butilo sec.-4-propiloamino-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



10. del punto de fusión 70-71°.
- Para la obtención del hidrocloreto se disuelven 4,68 g de la base antes indicada en alcohol abs. y se agregan 7,4 g de ácido clorhídrico alcohólico 2,7-n, se estrecha fuertemente en vacío. Al agregarse éter cristaliza el hidrocloreto de la 1-butilo sec.-4-n-propiloamino-pirazolo [3,4-d]pirimidina del punto de fusión 148-150°.

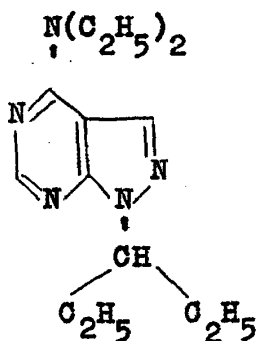
EJEMPLO 10.

25. 7 g de 1-pentilo-(3')-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina se calientan con 50 cm³ de dietiloamina en el tubo cerrado durante 5 horas a 90-100°. La solución de reacción se diluye con benceno y la parte insoluble se filtra. El filtrado se mezcla con sosa cáustica diluída y se extrae con éter. Después de vaporizar el disolvente orgánico, se destila en alto vacío, el aceite residual.
- 30.



245280

Se obtienen así la 1-pentilo-(3')-4-dietiloamino-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



5.

del punto de ebullición (0,15) 118-120°.

Para la obtención del hidrocioruro se disuelven 5,9 g de la base arriba descrita en alcohol, se mezcla con 3,95 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 5,7-n y se estrecha en vacío. Al agregar éter cristaliza el hidrocioruro de la 1-pentilo-(3')-4-dietiloamino-pirazolo [3,4-d]pirimidina del punto de fusión 167-168°.

10.

La 1-pentilo-(3')-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina, empleada como producto inicial, se obtiene de la siguiente manera:

15.

Una solución de 200 g de hidrato hidracínico en 528 cm³ de ácido clorhídrico 7,57-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 344 g de dietilacetona. Después de agregar 270 cm³ de etanol se sigue agitando aún durante 30 minutos. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 130 atm. con 2 g de óxido de platino como catalizador. En el plazo de 15 minutos se ha recibido la cantidad calculada para 4 mol. 89,6 litros.

20.

25.

Se filtra en vacío del catalizador, con ácido clorhídrico

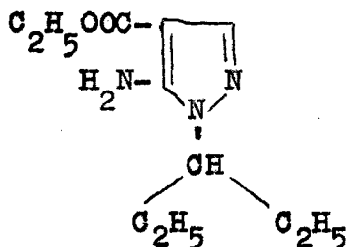
13



45280

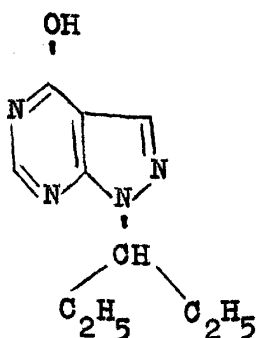
2-n se le dá al filtrado el valor pH 4 y la solución se estrecha en vacío hasta empezar la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica conc. enfriando con hielo. Se agrega aun hidróxido de sodio sólido hasta que se separa la isopentilo-hidracina como aceite. El aceite se decantiza, se seca sobre hidróxido de sodio y se destila. La pentilo-3-hidracina destila entre 102 y 109°.

84,5 g de éster etílico de ácido etoximetileno-cianoacético y 51 g de pentilo-3-hidracina se calientan en 500 cm³ de alcohol abs. durante 10 horas hasta hervir. Entonces se vaporiza en vacío y el residuo se destila en vacío. El 2-pentilo-(3')-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula



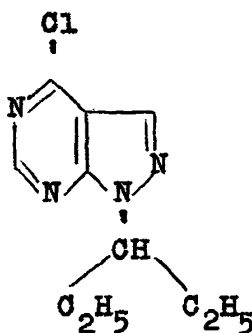
hierve bajo una presión de 11 mm Hg a 175°.

22,5 g de 2-pentilo-(3')-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan en 50 cm³ de formamida durante 10 minutos a 200-210°. Después de enfriar se extrae el producto de reacción con cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se lava dos veces con agua y se vaporiza. El residuo que se obtiene de esta manera se disuelve en sosa cáustica 2-n. Acidificando con ácido clorhídrico 2-n se obtiene la 1-pentilo-(3')-4-hidroxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



5. del punto de fusión 140-141°. Mediante recristalización de éter-petroléter sube el punto de fusión a 142-143°.

10. 10,3 g de 1-pentilo-(3')-4-hidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina se hierven al reflujo con 50 cm³ de oxiclорuro de fósforo durante 8 horas. Se vaporiza del oxiclорuro de fósforo, el residuo se vierte en agua de hielo, con sosa cáustica 2-n se pone el valor pH a 10, se extrae con éter y el residuo éterico se destila en vacío. La 1-pentilo-(3')-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula



15.

hierve bajo 11 mm Hg de presión a 139-140°.

EJEMPLO 11.

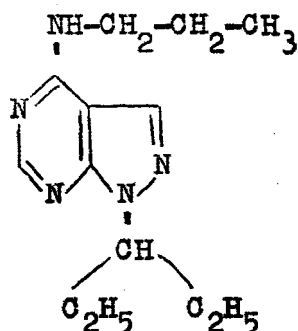
20. 10 g de 1-pentilo-(3')-4-cloro-piridazolo [3,4-d]pirimidina se calientan con una solución de 29,5 g de n-propilcamina en 130 cm³ de alcohol abs. en el tubo



245280

cerrado durante 5 horas a 90-100°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro metilénico. El residuo obtenido de la solución cloruro metilénica se destila. La 1-pentilo-

5. (3')-4-n-propiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



10. hierve a una presión de 0,15 mm Hg a 137°.

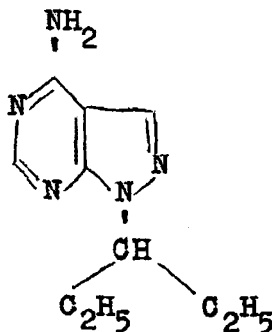
Para la obtención del hidrocloreto se disuelven 6,62 g de la base arriba descrita en 40 cm³ de alcohol, se agregan 4,68 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 5,7-n y se estrecha algo en vacío. Al agregarse éter

15. cristaliza de la solución el hidrocloreto de la 1-pentilo-(3')-4-n-propiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 118-121°. El compuesto es fuertemente higroscópico.

EJEMPLO 12.

20. 20 g de 2-pentilo-(3')-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan en 60 cm³ de formamida durante 8 horas a 200-220°. Después de enfriar se mezcla el producto de reacción con agua, se extrae con cloruro metilénico y el residuo obtenido de la solución cloruro metilénica

25. vaporizada se cristaliza de éter -petroléter. Se obtiene así la 1-pentilo-(3')-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

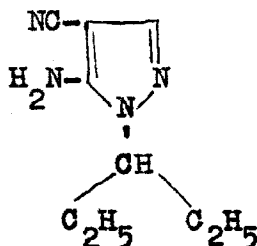


245280

5. del punto de fusión 146-147°.
- Para la obtención del hidrocioruro se disuelven 6,15 g de la base antes indicada en 20 cm³ de alcohol abs., se agregan 5,96 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 5,05-n y se estrecha en vacío. Al agregarse éter cristaliza de la solución el hidrocioruro de la 1-pentilo-(3')-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 167-169°.
- 10.
- El 2-pentilo-(3')-3-amino-4-ciano-pirazol, empleado como material inicial se obtiene de la siguiente manera:
- 15.
- 12,2 g de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico se disuelven en 200 cm³ de alcohol etílico y se mezcla con 10,1 g de pentilo-(3')-hidracina. Se calienta durante 12 horas hasta hervir. A continuación se vaporiza el alcohol etílico en vacío con lo que se precipita un producto sólido. Este último se recristaliza de alcohol etílico, de manera que se obtiene el 2-pentilo-(3')-3-amino-4-ciano-pirazol de la fórmula
- 20.



1958



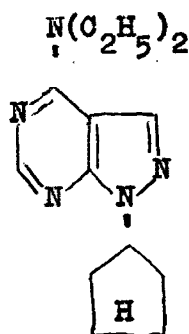
245280

en cristales del punto de fusión 140-141°.

5. EJEMPLO 13.

10 g de 1-ciclopentilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina se calientan con 70 cm³ de dietiloamina en el tubo cerrado durante 5 horas a 90-100°. Después de enfriar se diluye la solución de reacción con benzol y los cristales precipitados se filtran en vacío. El filtrado se mezcla con sosa cáustica 2-n y se extrae con éter. Después de vaporizar el disolvente orgánico se destila en alto vacío el aceite residual. La 1-ciclopentilo-4-dietilamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.



hierve bajo 0,05 mm de presión a 136-138°.

Para la obtención del hidrocloreto se disuelven 7,65 g de la base arriba indicada en 30 cm³ de alcohol abs. y se agregan 7,12 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 4,1-n y se estrecha en vacío. Al agregarse éter cristaliza de la solución el hidrocloreto de la 1-ciclopentilo-4-



V. 1958

745280

dietiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 177-179°.

La 1-ciclopentilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina empleada como material inicial se obtiene de la siguiente manera:

5.

Una solución de 200 g de hidrato hidracínico en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 336 g de ciclopentanona. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 100 atm. con 2 g de óxido de platino como catalizador. En el plazo de una hora se ha recibido la cantidad de hidrógeno calculada para 4 mol., 89,6 litros. Se filtra en vacío del catalizador, el filtrado se pone con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 4 y la solución se estrecha en vacío hasta que empiece la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica conc. enfriando con hielo. Se agregan aún hidróxido de sodio sólido hasta que la hidracina ciclo-pentílica se separa en forma de aceite. Este último se destila bajo una presión de 11 mm Hg a 60-65°.

101

15.

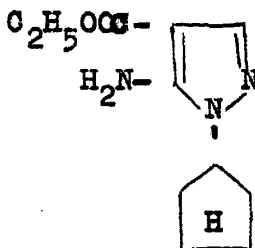
20.

67,6 g de éster etílico de ácido etoximetileno-cianoacético y 40 g de hidracina ciclopentílica se hierven al reflujo en 400 cm³ de alcohol durante 10 horas. Se vaporiza en vacío y el residuo se destila en alto vacío. El 2-ciclopentilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula

25.



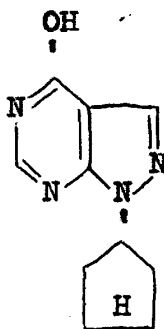
245280



5. hierva bajo 0,15 mm Hg de presión a 152°. El punto de fusión del compuesto se encuentra en 64-66°.

10. 22,3 g de 2-ciclopentilo-3-amino-4-carboetoxipirazol se calientan en 50 cm³ de formamida durante 10 horas a 200-210°. Después de enfriar se filtra en vacío de los cristales precipitados, se disuelve en sosa cáustica 1-n, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 2-n a un valor pH de 4, con lo que se separa la 1-ciclopentilo-4-hidroxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.



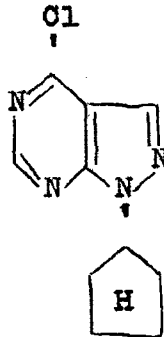
del punto de fusión 225-226°.

20. 20,6 g de 1-ciclopentilo-4-hidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina se calientan con 100 cm³ de oxiclорuro de fósforo durante 8 horas hasta hervir. Se vaporiza del oxiclорuro de fósforo, el residuo se vierte en agua de hielo, con sosa cáustica 2-n se pone a un valor pH de 10 y se extrae con éter. De la solución etérica vaporizada

25. se obtiene como residuo la 1-ciclopentilo-4-cloro-pirazolo



[3,4-d]pirimidina de la fórmula 245280

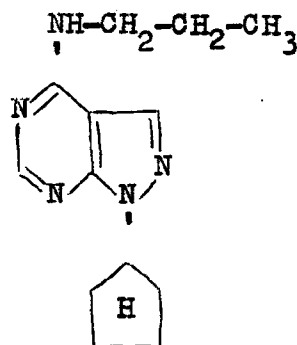


5. del punto de fusión 51-52°.

EJEMPLO 14.

9 g de 1-ciclopentilo-4-cloro-pirazolo[3,4-d]primidina se calientan con 32,8 g de n-propiloamina disueltos en 130 cm³ de alcohol abs., en el tubo cerrado durante 5 horas a 90-100°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene como residuo la 1-ciclopentilo-4-n-propiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.



del punto de fusión 91-92°.

Para la obtención del hidrocloreto se disuelven 7,82 g de la base antes mencionada en 30 cm³ de alcohol

30.



245280

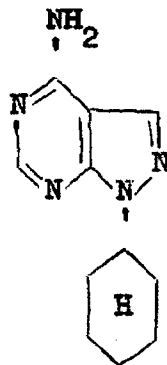
abs. y se agregan 7,75 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 4,12-n. Al adicionarse éter cristaliza de la solución el hidrocioruro de la 1-ciclohexilo-4-n-propiloamino-pirazolo [3,4-d]pirimidina del punto de fusión 196-198°.

5. EJEMPLO 15.

11,83 g de 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina se calientan con 120 cm³ de solución de amoníaco alcohólica 8-n en el tubo cerrado durante 5 horas a 140-150°.

10. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene como residuo la 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.



del punto de fusión 188-189°.

20. Para la obtención del hidrocioruro se disuelven 3,25 g de la base aceitosa en 25 cm³ de alcohol abs., se agregan 5,5 cm³ de ácido clorhídrico alcohólico 2,7-n y a continuación se estrecha fuertemente. Al agregarse éter cristaliza el hidrocioruro del 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo [3,4-d]pirimidina del punto de fusión 236-238°.

25.

La base antes mencionada se puede obtener también de la siguiente manera:



245280

40 g de 2-ciclohexilo-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan con 120 cm³ de formamida durante 8 horas a 200-210°. Después de enfriar se mezcla el producto de reacción con agua y se extrae con cloruro metilénico.

5. El residuo obtenido de la solución cloruro metilénica se mezcla con ácido clorhídrico 0,75-n, se filtra de lo insoluble y con sosa cáustica 2-n se pone el filtrado a un valor pH de 7, con lo que se separa la 1-ciclohexilo-4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina del punto de fusión 186-187°.

10. El 2-ciclohexilo-3-amino-4-ciano-pirazol, empleado como producto inicial, se obtiene de la siguiente manera:

15. Una solución de 200 g de hidrato hidracínico en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla agitando y enfriando con hielo con 392 g de ciclohexanon. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 100 atm. con 2 g de óxido de platino como catalizador. En el plazo de 30 minutos se ha recibido la cantidad de hidrógeno calculada para 4 mol. 89,6 litros. Se agregan ahora 1000 cm³ de alcohol etílico para disolver los cristales precipitados. Entonces se filtra en vacío el catalizador, el filtrado se pone a un valor pH de 4 y se estrecha en vacío hasta que empiece la cristalización.
20. Después de enfriar se filtra de los cristales precipitados, el filtrado se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica enfriando con hielo. Después se agrega hidróxido, sódico sólido hasta que la ciclohexilohidracina se separa en forma de aceite. Este último destila a una presión de 12 mm Hg a
25. 77-80°. El destilado obtenido se transforma inmediatamente,
- 30.

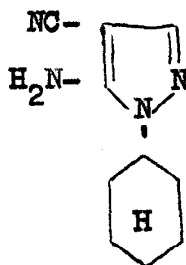


1958

245280

con ácido clorhídrico alcohólico, en el hidrocioruro del punto de fusión 112 - 113°.

- 150,5 g de hidrocioruro de ciclohexilo-hidracina se disuelven en 500 cm³ de alcohol etílico y enfriando con hielo se mezcla con una solución de 23 g de sodio en 400 cm³ de alcohol etílico. Esta solución de reacción se vierte ahora lentamente y agitando a una solución de 122 g de dinitrilo de ácido etoximetileno-malónico, con lo que la temperatura sube a unos 45°. A continuación se calienta durante 10 horas hasta hervir. Se deja enfriar y se filtra el cloruro sódico precipitado. El filtrado se vaporiza en vacío hasta secar. El residuo se disuelve en 200 cm³ de alcohol etílico, se filtra y la solución se vierte, agitando, sobre 1400 cm³ de agua, con lo que se precipita en forma de cristales el 2-ciclohexilo-3-amino-4-ciano-pirazol de la fórmula



20. que funden a 124-126°.

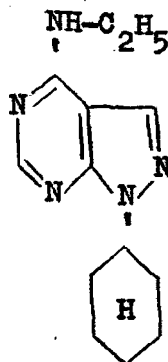
EJEMPLO 16.

- 8,8 g de 1-ciclohexilo-4-cloro-pirazolo [3,4-d] pirimidina se calientan con 110 cm³ de solución de etileno-amina alcohólica 4-n en el tubo cerrado durante 5 horas a 90-100°. Después de vaporizar la solución de reacción se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. De la solución cloruro metilénica vaporizada se obtiene como residuo la 1-ciclohexilo-4-etilamino-pirazolo



1958

[3,4-d]pirimidina de la fórmula

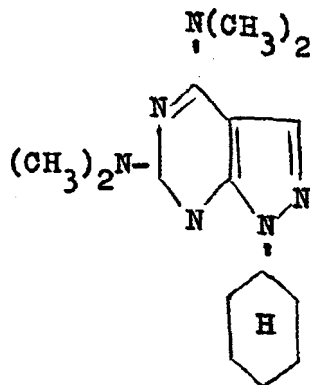


245280

5. del punto de fusión 170-172°. Después de recrystalizar de benzol el punto de fusión sube a 172-172,5°.

EJEMPLO 17.

10. A una solución de 9 g de 1-ciclohexilo-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 25 cm³ de benzol se agregan 175 cm³ de solución dimetiloamínica benzólica al 36% y a continuación se calienta en el tubo cerrado durante 6 horas a 90-100°. Después de enfriar se filtran en vacío los cristales precipitados y el filtrado se vaporiza hasta secar. El residuo se recibe en petroléter.
15. Después de filtrar la pequeña parte insoluble se estrecha y se deja cristalizar. La 1-ciclohexilo-4,6-bis-(dimetilo-amino)-pirazolo[3,4-d]pirimidina así obtenida de la fórmula



20.

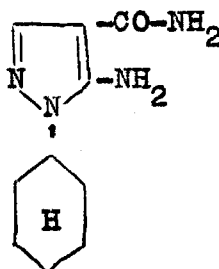


245280 13 NR/6

funde a 169-170°.

La 1-ciclohexilo-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

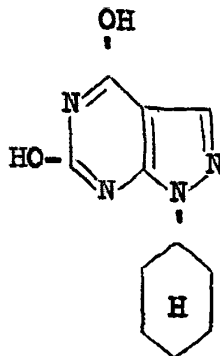
5. 57 g de 2-ciclohexilo-3-amino-4-ciano-pirazol se hierven al reflujo en 230 cm³ de alcohol abs. y 230 cm³ de sosa cáustica 2-n durante 2½ horas. Después de enfriar se filtran en vacío los cristales. Se obtiene así el amida del ácido 2-ciclohexilo-3-amino-pirazol-4-carbónico de la fórmula
- 10.



del punto de fusión 267-268°.

15. 30 g de amida del ácido 2-ciclohexilo-3-amino-pirazol-4-carbónico se calientan con 60 g de urea durante 1½ horas a 200°. Después de enfriar se mezcla el producto de reacción con sosa cáustica 1-n, se filtra en vacío de la pequeña parte sin disolver y se acidifica con ácido
20. clorhídrico 5-n, con lo que se separa una precipitación. Esta se recibe en dimetilo-formamida, se filtra y se deja cristalizar. Se obtiene así la 1-ciclohexilo-4,6-dihidroxi-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

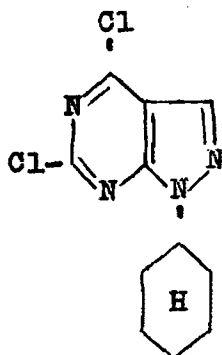
13 NOV



245280

del punto de fusión 330° (descomposición).

5. 15 g de 1-ciclohexilo-4,6-dihidroxi-pirazolo [3,4-d]pirimidina se calientan en 250 cm³ de oxiclорuro fosfórico durante 15 horas en el tubo cerrado a 150°. Después de enfriar se filtra de la parte sin disolver y el filtrado se vaporiza en vacío a 50-60°. El residuo así obtenido se vierte sobre agua de hielo y se extrae inmediatamente con cloroformo. Después de vaporizar la solución clorofórmica se mezcla el residuo con éter-petroléter, se agrega carbón, se filtra y se vaporiza en vacío. Se obtiene así como residuo la 1-ciclohexilo-4,6-dicloro-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula
- 10.
- 15.



del punto de fusión 82-83°.

20. EJEMPLO 18.

A una solución de 16 g de 1-butilo sec.-4,6-

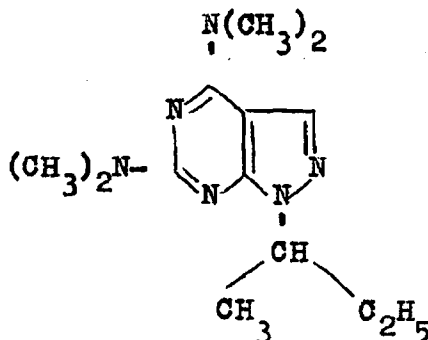
245280¹³



dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 25 cm³ de benzol se agregan 280 cm³ de una solución dimetilamínica benzólica al 36% y a continuación se calienta en el tubo cerrado durante 6 horas a 100°. Después de enfriar se filtra de los cristales precipitados y el filtrado se vaporiza. El residuo así obtenido se mezcla con éter, se filtra la solución/y estrecha, precipitándose cristales al enfriar. La 1-butilo sec.-4,6-bis-(dimetiloamino)-pirazolo [3,4-d]pirimidina de la fórmula

5.

10.



se obtiene así en cristales blancos del punto de fusión 113-114°.

15.

La 1-butilo sec.-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

20.

75 g de 2-butilo sec.-3-amino-4-ciano-pirazol se hierven al reflujo en 750 cm³ de alcohol abs. y 1500 cm³ de sosa cáustica 2-n durante 2½ horas. A continuación se estrecha la solución en vacío a una temperatura de 50° a un volumen de unos 1000 cm³ y se enfría a 0°. Los cristales precipitados se filtran. Se obtiene así el amida del

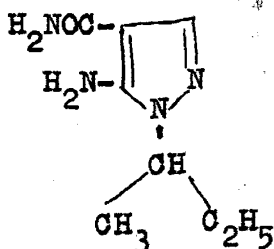
25.

ácido 2-butilo sec.-3-amino-pirazol-4-carbónico de la fórmula



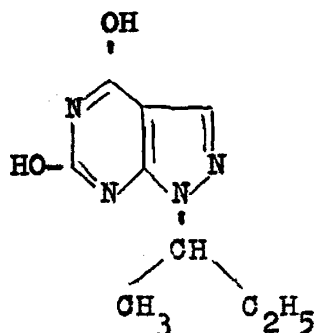
13

45280



del punto de fusión 198-199°.

5. 60 g de amida de ácido 2-butilo sec.-3-amino-pirazol-4-carbónico se calientan con 120 g de urea durante 1½ horas a 200°. Después de enfriar se mezcla el producto de reacción con sosa cáustica 2,5-n, se filtra la parte insoluble y el filtrado se acidifica con
10. ácido clorhídrico al 27% a un valor pH de 3 con lo que se precipitan cristales. Estos se disuelven en alcohol, la solución se filtra, se estrecha el filtrado y se mezcla con agua, con lo que se inicia la cristalización. De esta manera se obtiene la 1-butilo sec.-4-dihidroxi-
15. pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula



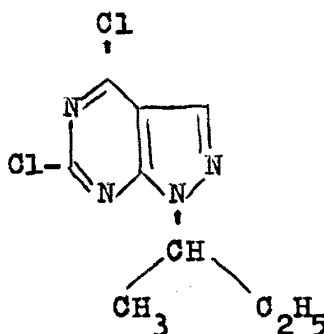
20. del punto de fusión 225-227°.
- 24 g de 1-butilo sec.-4,6-dihidroxi-pirazolo [3,4-d] Pirimidina se calientan en 350 cm³ de oxocloruro de fósforo durante 15 horas en el tubo cerrado a 150°.



245280

Después de enfriar se filtra de lo insoluble y el filtrado se vaporiza en vacío a 60°. El residuo así obtenido se vierte sobre agua de hielo y se extrae con cloroformo. El residuo de la solución clorofórmica vaporizada se destila. Se obtiene así la 1-butilo sec.-4,6-dicloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula

5.



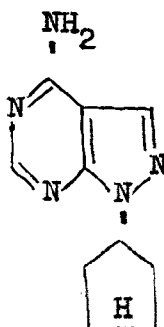
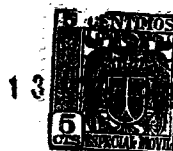
10. en forma de aceite incoloro del punto de ebullición (0,2) 102°.

EJEMPLO 19.

20 g de 2-ciclopentilo-3-amino-4-ciano-pirazol se calientan en 60 cm³ de formamida durante 8 horas a 200-210°. Después de enfriar se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. El residuo obtenido de la solución cloruro metilénica se disuelve en 80 cm³ de ácido clorhídrico 1-n, se filtra con carbón y el filtrado se pone con sosa cáustica 2-n a un valor pH de 7, con lo que se separa la 1-ciclopentilo-4-amino-pirazolo en bruto [3,4-d]pirimidina de la fórmula

15.

20.

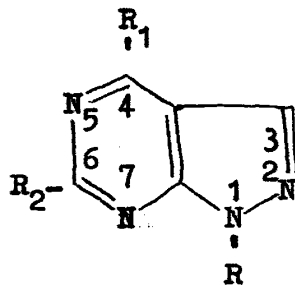
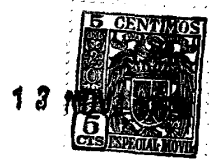


245280

del punto de fusión 145-146°.

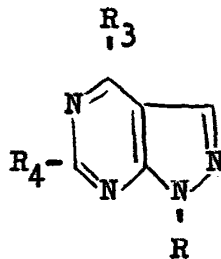
N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
10. se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con fechas 26 de noviembre de 1957, nº 53081 y 23 de octubre de 1958, nº 65373, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
15. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas pirazolo-pirimidinas 1-sustituídas"; caracterizándose por lo siguiente:
- 12.- Procedimiento para la obtención de nuevas
20. pirazolo-pirimidinas, 1-sustituídas, de la fórmula



45280

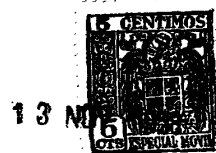
5. donde R significa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono, y donde R₁ y R₂ representan grupos amino libres o sustituidos, y R₂ puede significar además también hidrógeno, y de sus sales, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula



10.

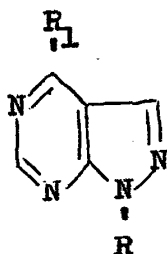
15. donde R tiene el significado arriba señalado, R₃ posee el significado arriba señalado para R₁ o representa un resto transformable en R₁ y R₄ está por R₂ o un resto transformable en R₂ o hidrógeno, y donde por lo menos uno de los restos R₃ y R₄ se puede transformar en R₁ o R₂, los restos transformables en R₁ y R₂ se transforman simultáneamente o consecutivamente, directamente o por etapas, en éstos y, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.
- 20.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, para la obtención de pirazolo-pirimidinas 1-sustituidas

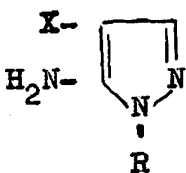


de la fórmula

245280

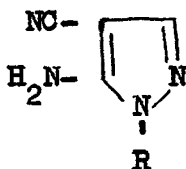


5. donde R y R₁ tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque las pirazoles de la fórmula



10. donde R tiene el significado señalado en la reivindicación 1ª, y X representa un grupo nitrilo o aminidino, se reaccionan con ácido fórmico o, en caso dado, sus derivados reaccionables, conteniendo éste último componente de la reacción y X, un grupo amínico.

15. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque un pirazol de la fórmula



donde R tiene el significado señalado en la reivindicación 1ª, se reacciona con formamida.

20.



17 3 NOV

45280

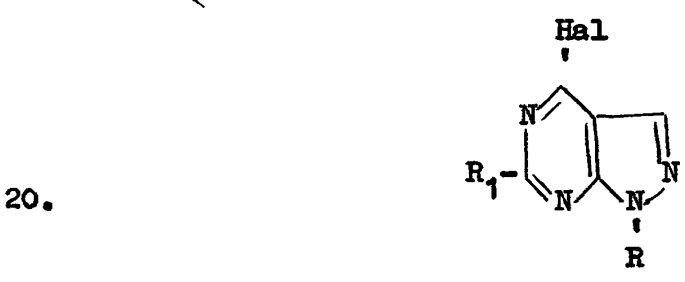
4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en los materiales iniciales R₃ significa un átomo de halógeno y R₄ un átomo de halógeno o hidrógeno.

5. 5^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en los materiales iniciales R₃ significa un grupo mercapto libre o eterificado y R₄ tiene el mismo significado o representa hidrógeno.

10. 6^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 4 y 5, caracterizado porque se reacciona con amoníaco o aminas.

7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 4-6, caracterizado porque se obtiene 1-ciclohexilo-
- butilo-sec.-4-dietiloamino-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

15. 8^a.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, y especialmente para la obtención de halogeno-
pirazolo[3,4-d]pirimidinas de la fórmula

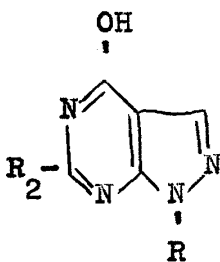


25. donde R representa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono y R₁ está por un átomo de halógeno o hidrógeno, caracterizado porque los compuestos de la fórmula



13

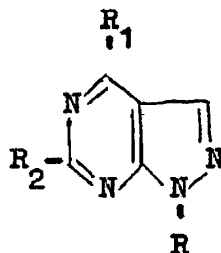
245280



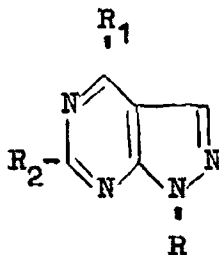
5. donde R tiene el significado antes indicado y R₂ está por un grupo oxi o hidrógeno, se tratan con agentes halogenizantes.

9º.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores y especialmente para la obtención de mercapto [3,4-d]pirimidinas de la fórmula

10.



15. donde R significa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono y R₁ y R₂ grupos mercapto libres o eterificados, y R₂ además también puede ser hidrógeno, caracterizado, porque en los compuestos de la fórmula





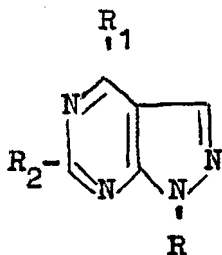
245280

donde R representa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono, R₁ y R₂ están por átomos de halógeno o grupos hidroxílicos y R₂ puede significar también hidrógeno, los átomos de halógeno o grupos

5. hidroxílicos, se sustituyen por grupos mercapto libres o eterificados.

10^a.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores y especialmente para la obtención de compuestos de la fórmula

10.

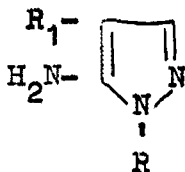
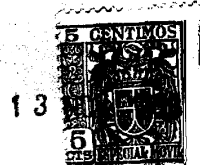


15. donde R significa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono y R₁ y R₂ significan grupos hidroxílicos libres, y R₂ también puede representar hidrógeno, caracterizado, porque el ácido 3-amino-2-R-pirazol-4-carbónico, preferentemente en forma de sus

20. derivados reaccionables que muestren un grupo carboxílico, y el ácido carbónico o ácido fórmico, preferentemente en forma de sus derivados funcionales reaccionables, se condensan entre sí, bajo la condición de que por lo menos uno de los participantes en la reacción esté presente en

25. forma de un amida.

11^a.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores y especialmente para la obtención de compuestos de la fórmula



245280

5. donde R representa un resto hidrocarburo saturado con por lo menos 4 átomos de carbono y R₁ significa un grupo carboxílico libre o esterificado o amidizado, caracterizado, porque el ácido α -ciano- α -formilo-acético o sus derivados funcionales se reaccionan con una hidracina de la fórmula R-NH-NH₂ y en los compuestos
10. obtenidos, los grupos carboxílicos libres o funcionalmente modificados se transforman en grupos carboxílicos esterificados o amidizados o libres.

12^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se parte de un compuesto que se

15. obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

13^a.- Procedimiento para la obtención de nuevas pirazolo-pirimidinas 1-sustituidas; tal y como queda

20. sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 NOV. 1958

CIBA SOCIEDAD ANÓNIMA.

J. BONEZ ACEBO Y MODER

A large, stylized signature or stamp consisting of several overlapping loops and lines, partially obscuring the text below it.