



267249

PATENTE DE INVENCION

267249

CIBA Case 4536/W.

Memoria Descriptiva

sobre:

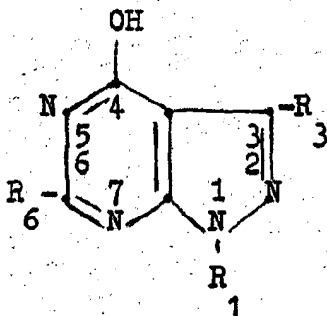
267249

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

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





267249

- o de sus formas tautómeras, y de las sales de estos compuestos. Aquí significa R hidrógeno, restos alquílicos, restos de oxi, halógeno o oxaalquilo, restos cicloalquílico, cicloalquiloalquílico, aralquílico, heterociclilalquílico o restos arílicos o heterocíclicos de máximo dos núcleos. Ejemplos de tales sustituyentes son los restos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo-(1), pentilo-(2), pentilo-(3), 2-metilo-butilo-(3) ó hexilo, restos de 3-oxa-pentilo o 5-oxa-heptilo-(2), restos de oxi- ó halogeno-alquilo bajo, tal como restos oxi- ó cloroetílicos, restos de ciclopentilo o ciclohexilo, restos de ciclopentilo- ó ciclohexilo-metilo-, etilo, o-propilo, restos fenilalquílicos, tal como restos 1-ó 2-feniletílico o fenilmetílico, o resto fenílico, en los cuales los núcleos aromáticos pueden llevar sustituyentes, tal como grupos de alquilo bajo o grupos de oxi, amino o mercapto libres o sustituidos, átomos de halógeno, grupos de trifluorometilo ó nitro, o, en caso dado, restos heterocíclicos mononucleares correspondientemente sustituidos o restos heterociclilalquílicos, tal como restos piridílicos, tienílicos, furílicos, tenílicos o furfurílicos. En los mencionados grupos oxi, mercapto o amino sustituidos, los sutituyentes son especialmente aquellos de la clase arriba mencionada, ante todo restos alquílicos bajos, de manera que, por ejemplo, se trata de grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, grupos de alquilomercapto correspondientes, grupos alquilenodioxi, tal como grupos metileno-dioxi, grupos mono- o dial-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



267249

quiloamínicos, tal como mono- ó dimetilo-, etilo,-pro-
pilo-, butilo- ó pentilamínicos. Como átomos de ha-
lógeno se han de mencionar ante todo fluoro, cloro,
o bromo.

5. R está por hidrógeno ó, en segundo lugar,
por un resto³ de alquilo bajo, por ejemplo, por uno
de los mencionados para R, ante todo metilo.
- R significa un resto alquílico o hetero-
ciclilalquílico⁶, en caso dado sustituido, donde los
10. restos alquílicos son por ejemplo, restos de metilo,
etilo, propilo¹ butilo, R es, por ejemplo, un resto
de fenilalquilo, tal como 1- ó 2-feniletílico, 1-fe-
nilpropílico o fenilmetílico, en el que los núcleos
aromáticos pueden llevar sustituyentes, tal como gru-
15. pos de alquilo bajo o grupos de oxi, amino o mercap-
to libres o sustituidos, átomos de halógeno, grupos
de trifluorometilo o grupos nitro, o, en caso dado,
restos de heterociclilalquilo mononucleares corres-
pondientemente sustituidos, tal como restos de piri-
midilmetilo, tenilo o furfurilo. Aquí los restos al-
quílicos de los restos de aralquilo o heterociclil-
alquilo pueden asimismo estar constituidos, por ejem-
plo, por uno de los mencionados restos de arilo o he-
terocíclicos, tal como por ejemplo, en el resto dife-
nilmetílico. Grupos óxi, mercapto o amino sustitui-
dos en los restos fenílicos son por ejemplo, los men-
cionados para R, ante todos los grupos alcoxi bajos,
tal como metoxi,¹ etoxi, propoxi, butoxi, o grupos de
metilenodioxi, metilenomercapto, dimetiloamino; como
- 20.
- 25.
30. átomos de halógeno se han de mencionar ante todo clo-

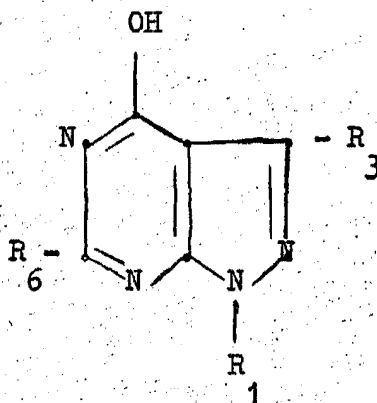


267249

ro o bromo.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan especialmente como dilatadores de la coronaria. Los nuevos compuestos pueden servir por lo tanto como medicamentos, especialmente en los trastornos de circulación del músculo cardiaco, pero también como productos intermedios para la obtención de tales medicamentos.

5. Especialmente valiosos como medio dilatador de la coronaria son los compuestos de la fórmula



15.

y sus formas tautómeras y las sales del mismo, donde R significa hidrógeno, alquilo bajo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo-(2), 3-metilo-butilo-(2), pentilo-(2), pentilo-(3), cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, oxi-alquilo, bajo, tal como oxietilo, halógeno-alquilo bajo, tal como cloroetilo, oxa-alquilo bajo, tal como 3-oxapentilo, o un resto arílico, tal como fenílico, estando los restos arílicos sin sustituir o mono- di- o tri-sustituídos por halógeno, tal como cloro o bromo alcoxi, tal como metoxi o etoxi, alquilo, tal como me

20.

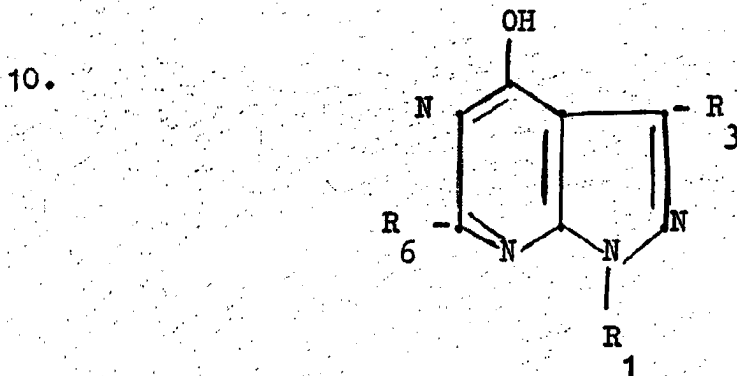
25.



26 7249

- tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terc., metileno-dioxi, trifluorometilo, nitro o amino, o representa un resto piridílico; R es hidrógeno o alquilo bajo y R está por un resto fenilquílico, ante todo el resto fenilmetílico, pudiendo los restos arílicos estar sustituidos como acabado de indicar.

Especialmente valiosos son además los compuestos de la fórmula



- y sus formas tautómeras y sales de los mismos, donde R representa un resto alquílico bajo, R un resto alquílico bajo o ante todo hidrógeno y R es un resto bencílico sin sustituir o mono- bi- o trisustituido en el resto fenílico por cloro, metoxi, metileno-dioxi, metilo o trifluorometilo.
20. Se han de mencionar especialmente la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-cloro-bencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina, la 1-isopropililo-4-hidroxi-6-m-metoxibencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina, la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(3', 4', 5'-trimetoxifenilo-metilo)-pirazolo [3,4-d] pirimidina y la 1-pentilo-(3')-4-hidroxi-6-bencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina y sus sales.



267249

- Los nuevos compuestos se obtienen en forma en sí ya conocida si los ácidos 2-R -3-amino-5-R¹ -pirazol-4-carbónicos o sus derivados de ácido³ funcionales, que contienen un grupo oxo, reaccionan
5. bles, adecuados para la formación de un anillo pirimidínico N-insustituído, tal como éster alquílico, halogenuros o el amida se reaccionan con ácidos carbónicos de la fórmula R - COOH⁶ o sus derivados de ácido funcionales adecuados para la formación
10. de un anillo pirimidínico N-insustituído, tal como ésteres, por ejemplo ésteres alquílicos, anhídridos, halogenuros, éteres imínicos, amida, amidina, correspondientes derivados sulfuricos, o nitrilos, y en caso dado amoniaco. Aquí, y a continuación R¹, R³ y R⁶ tienen el significado indicado al principio
15. La reacción se puede efectuar por ejemplo, reaccionando un ácido 2-R -3-amino-5-R¹ -pirazol-4-carbónico o un éster o un halogenuro del mismo con el ácido carbónico de la fórmula R⁶ -COOH en forma de su amida, tioamida, nitrilo o amidina, o un
20. amida del ácido 2-R -3-amino-5-R¹ -pirazol-4-carbónico con el ácido carbónico de la fórmula R³ -COOH, su anhídrido, o un éster, halogenuro, éter imínico, éter tioimínico, o su amida, tioamida, amidina o nitrilo, agregándose aún amoniaco según los materiales empleados.
25. Aquí se puede proceder también oscilando primeramente el grupo amínico del ácido 3-amino-2-R¹ -pirazol-5-R³ -4- carbónico o de sus derivados con el ácido carbónico de la fórmula R⁶ COOH o sus deriva
- 30.



267249

dos, ante todo en anhídrido, un éster, un éter imi-
nico o un halogenuro, y en una segunda etapa de reac-
ción cerrando el anillo, en caso dado, por reacción
con amoniaco.

5. La condensación de los aminopirazoles o, en caso dado, de los aminopirazoles acilados a las pirazolo-pirimidinas se efectúa preferentemente a temperatura más elevada, en caso dado en presencia de diluyentes y/o medios de condensación, en recipiente abierto o cerrado. Sorprendentemente se ha descubierto que la reacción se efectúa muy ventajosamente empleando el éster del ácido 2-R -3-amino-5-R -pirazol-4-carbónico, por ejemplo, el éster al¹quilico, y un nitrilo de la fórmula R -CN, empleán³dose un medio de condensación, preferentemente un metal alcalino, por ejemplo, sodio, en caso dado, se forma de su amida, hidruro o de un alcoholato, o una base fuerte, tal como hidróxido de trimetilbencil-amonio. Aquí es también ventajoso el empleo de diluyentes, tal como benzol, tolueno, xilol o éteres.
- 10.
- 15.
- 20.

- Otro procedimiento en sí conocido para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que de 2-R -4-oxi-pirimidinas, que en las posiciones 5 y 6 poseen sustituyentes adecuados para la síntesis del sistema de anillo de la pirazolo [3,4-d] piri⁶midina, se preparan los materiales finales deseados. Los materiales de partida contienen en la posición 5 ante todo un grupo R₃-CO-, es decir, un grupo for³mílico o alcanofílico, mientras que en la posición 6
- 25.
- 30.



267249

- se encuentra un resto intercambiable, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o eterizado; la síntesis del anillo pirazólico se efectúa entonces mediante reacción directa o por etapas con hidracina o R¹-hidracinas. Aquí se puede también partir por ejemplo de una acilhidracina, tal como una hidracina acética hidrolizándose después de la primera etapa de reacción - la reacción con el resto intercambiable - el grupo acílico y condensado el compuesto hidracínico liberado al compuesto pirazólico.
- 5.
- 10.

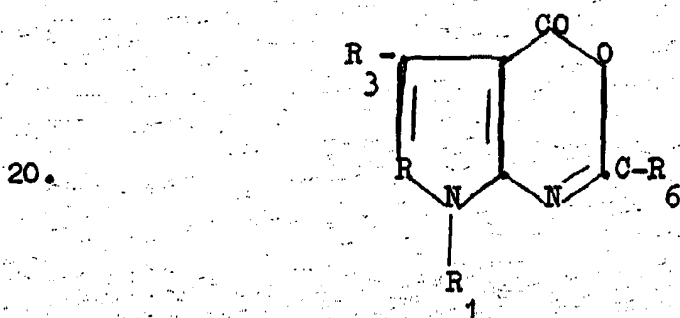
- Otra variante de este procedimiento consiste en que se parte de las 2-R¹-6-(N¹-R¹-hidracino)-4-oxi-pirimidinas y en éstas se cierra el anillo con un ácido de la fórmula R³-COOH, preferentemente, en forma de un derivado reaccionable, tal como del anhídrido, del amida o en caso dado de un orto-éster, preferentemente por calentamiento.
- 15.

- La invención abarca también aquellas formas de ejecución según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en cualquier etapa de reacción se introduce el sustituyente necesario, o en los cuales los materiales de partida o los productos intermedios se obtienen bajo las condiciones de reacción. En especial se ha de considerar aquí aquella forma de ejecución en la que en lugar del derivado, que contiene un grupo oxo, del ácido
- 20.
- 25.
- 30.



267249

- do 2-R₁-3-amino-5-R₃-pirazol-4-carbónico se emplea un derivado transformable en tal, por ejemplo, el nitrilo, y éste, después de la reacción con el ácido R₆-COOH o sus derivados, con o sin aislamiento
5. del producto intermedio que se forma durante esta reacción, se transforma en un derivado que contenga grupos oxo, y se cierra el anillo pirimidínico. El nitrilo se transporta por ejemplo, después de la reacción con ácido R₆-COOH o sus derivados en un compuesto carbamílico, por ejemplo, por tratamiento con
10. alcalis en presencia de medios de oxidación, tal como peróxido hidrogénico, efectuándose el cierre del anillo a la 4-hidroxi-pirazolo [3,4-d] pirimidina directamente o después. Otro procedimiento, en el
15. que un producto intermedio se forma bajo las condiciones de reacción es por ejemplo, la reacción de un compuesto de la fórmula



25. con amoníaco, formándose intermediariamente el amida del ácido. Estas oxacinas se obtienen, por ejemplo, por disociación de agua de los 2-R₃-3-(R₁-CONH)-4-carboxi-pirazoles, por ejemplo, mediante anhídridos, tal como el anhídrido acético. En los compuestos obtenidos se pueden transformar entre sí los



267249

sustituyentes dentro de los grupos indicados. Así se puede reducir un grupo nitrofenílico, en forma usual, a un grupo aminofenílico o nitrar un resto fenílico.

5. Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual, en caso dado en presencia de diluyentes y/o medios de condensación y/o catalizadores a temperatura normal o en caso dado a temperatura aumentada.
10. Los compuestos oxo obtenidos se pueden transformar en la forma usual en sus sales con bases, por ejemplo, en sus sales metálicas, tal como sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio, por ejemplo, por tratamiento con las bases correspondientes, por ejemplo, con hidróxido de alcali.
15. Las sales a su vez se pueden transformar en los compuestos oxo libres, convenientemente por tratamiento con ácidos.
20. Los nuevos compuestos farmacológicamente valiosos y sus sales se pueden emplear por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental.
25. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos descritos, tal como por ejemplo, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, agua, alcoholes bencílicos, goma glicoles polialquilénicos,
30. colessterina y otros vehículos medicinales conocidos.



287249

- Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma de tabletas, grageas o en forma líquida como soluciones suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión. También pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según los métodos usuales. Contienen por ejemplo 5-10. 50 mg, preferentemente 10 mg, de sustancia activa por unidad de dosis y aproximadamente, 1 - 70%, preferentemente 5- 50 % de sustancia activa.

- Los productos finales obtenidos según la presente invención son también, sin embargo valiosos productos intermedios, por ejemplo, para la obtención de los compuestos 4 - tiono-, 4-mercapto- ó 4 - amino- descritos en nuestra Solicitud de Patente Case 4538 R. Por ejemplo es posible sustituir el grupo oxi en la posición 4 de las 1 - R -3-R -6-R -pirazolo [3,4-d] pirimidinas por átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, por ejemplo, por tratamiento con halogenuros de los ácidos fosfóricos, tal como oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, o transformarlos en la forma usual por ejemplo, por tratamiento con pentasulfuro de fósforo, en los grupos mercapto libres. En los compuestos de 4-halógeno libres obtenidos se puede intercambiar el átomo de halógeno, por ejemplo, por reacción con tiourea, sales metálicas del hidrosulfuro o mercaptanos, o con amoníaco, aminas o hi-



267249

dracinas, en la forma usual. Los grupos mercapto libres se pueden sustituir, como arriba mostrado, y los grupos mercapto sustituidos o libres sustituir por grupos correspondientes mediante reacción con amoniaco, aminas o hidracinas.

5.

Siempre que los productos de partida empleados en el procedimiento según la presente invención sean nuevos, estos se pueden obtener según métodos en si ya conocidos. La invención se refiere también a los productos de partida nuevos, productos intermedio y a su obtención.

10.

Como materiales de partida se utilizan según la presente invención preferentemente aquellos que conduzcan a los materiales finales descritos al principio como especialmente valiosos. Los materiales de partida se pueden emplear en caso dado también en forma de sus sales.

15.

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

20.

Ejemplo - 1 .

En una fusión de 50 g. de cianuro p-clorobencílico y 9,9 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se introduce 2,3 g. de sodio finamente desmenuzado. Después se calienta durante 4 horas, agitando, a 110 - 120^o, después de enfriar se mezcla con 100 cm³ de alcohol y en vacío se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 150 cm³ de sosa caústica 2-n. La solución alcalina se agita con cloroformo para separar de lo insoluble y después se ajusta con ácido

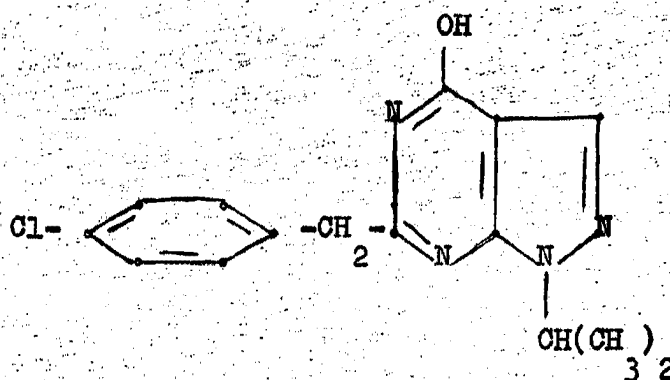
30.



267249

clorhídrico 6 - n a un pH 5 - 6, precipitándose un pro-
ducto sólido. Este último se recristaliza de alcohol.
De esta manera se obtiene la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-
p-clorobencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fór-
mula

5.



en cristales incoloros del p.F. 181 - 182°.

Ejemplo - 2.

16,8 g. de 2-isopropilo -3-amino-4-carboami-
do-pirazol se hierven al reflujo durante 10 horas en
10. 60 cm³ de cianuro p-clorobencílico. Después de enfriar
se concentra en vacío. El residuo se mezcla con sosa
caústica 2-n y se extrae 2 veces con cloroformo. La so-
lución acuosa, alcalina se trata con carbón y se filtra.
El filtrado se ajusta con ácido clorhídrico 5-n a un pH
15. de 6, precipitándose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-
clorobencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina descrita en
el ejemplo 1.

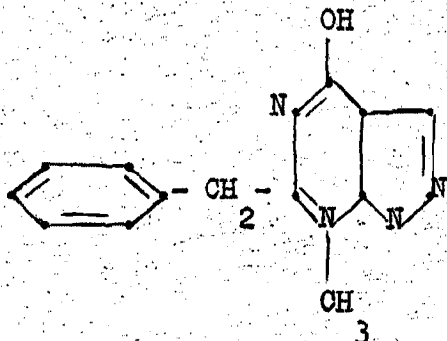
Ejemplo - 3.

20. A una solución de 8,5₃ g. de 2-metilo-3-amino-
4- carboetoxi-pirazol en 50 cm de cianuro bencílico



267249

- se agregan 2,3 g. de sodio en trozos pequeños y a continuación se calienta agitando a 110 -120°. Después de 4 horas se enfría la mezcla de reacción y se mezcla con 100 cm³ de etanol. La solución se evapora en vacío hasta secar. Al residuo se le agregan 150 cm³ de sosa caústica 2-n y el cianuro bencílico en exceso se extrae con cloroformo. La fase acuosa se ajusta mediante adición de ácido clorhídrico 5 - n a un pH de 5 - 6 separándose una precipitación sólida, que se filtra y recristaliza varias veces de etanol. Se obtiene la 1-metilo-4-hidroxi-6-bencilo-pirazol [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 10.
- 5.
- 15.



en cristales del P.F. 236 - 237°.

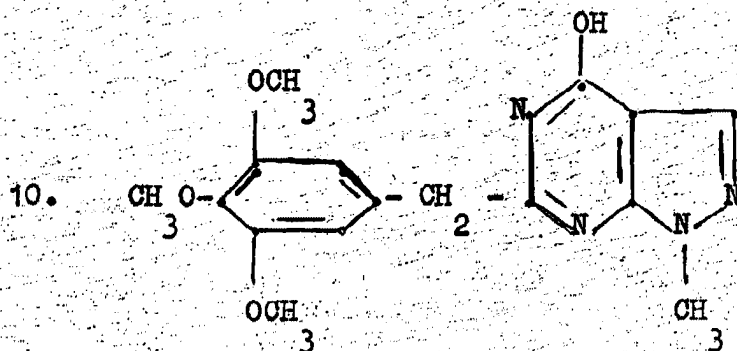
Ejemplo - 4.

20. Una mezcla de 8,5 g. de 2-metilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro 3,4,5-trimetoxi bencílico se calientan a 110° y agitando se agregan 2,3 g. de sodio en trozos pequeños. Después de 4 horas se enfría la mezcla de reacción, se mezcla con 150 cm³ de etanol y a continuación se concentra por evaporación en vacío. Al residuo se le agregan 150 cm³
- 25.



267249

de sosa cáustica 2 - n y se extrae con cloroformo. La fase acuosa se separa y mediante la adición de ácido clorhídrico 5 - n se ajusta el pH a 5 - 6. Se separa una precipitación que se recristaliza de cloroformo-éter de petróleo. De esta manera se obtiene la 1-metil-4-hidroxi-6-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenil-metil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



en cristales del P.F. 245°.

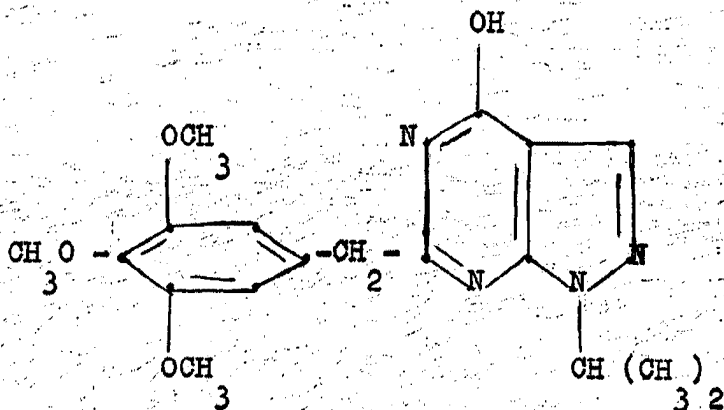
Ejemplo - 5.

15. 50 g. de cianuro 3,4,5-trimetoxi-bencílico y 9,9 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan a 80° y se mezcla con 2,3 g. de sodio en trozos pequeños. Se calienta durante 4 horas a 110 - 120°, se deja enfriar, se destruye en sodio en exceso con alcohol y se evapora en vacío hasta secar. El residuo se recibe en 200 cm³ de sosa cáustica 2-n y se agita con 200 cm³ de cloroformo para separar el cianuro trimetoxi-bencílico en exceso. La solución acuosa, alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro
20. se pone con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 6, separándose la 1-isopropil-4-hidroxi-6-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenilo-metilo)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la
- 25.



207249

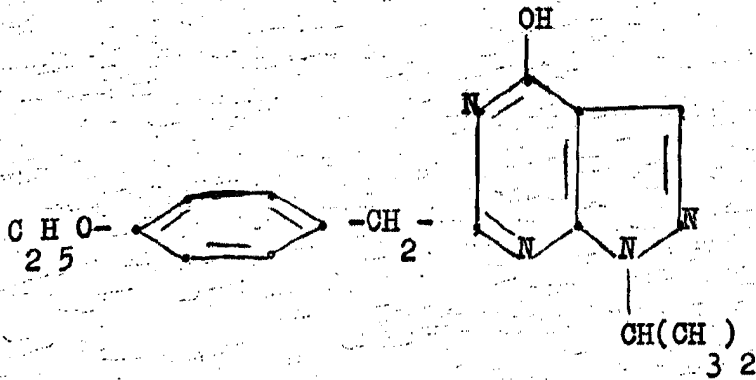
fórmula



que después de recrystalizar de alcohol funde a 195-196°.

Ejemplo - 6.

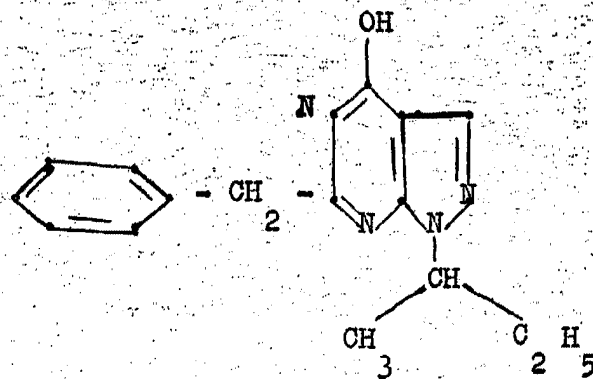
5. 30 g. de cianuro p-etoxibencílico y 9,9 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan a 60° y se mezclan con 2,3 g. de sodio en trozos pequeños. Se calienta entonces durante 4 horas a 110 - 120°, se deja enfriar, se destruye con alcohol el sodio en exceso y en vacío se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 200 cm³ de sosa caústica 2-n y se extrae con 200 cm³ de cloroformo para separar el cianuro etoxibencílico en exceso. La solución acuosa, alcalina, se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se pone con ácido clorhídrico 5 - n a un pH de 6, después de lo cual se separa el 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-etoxibencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 10.
- 15.



que después de recristalización de alcohol funde a 175 - 176°.

Ejemplo 7.

5. A 200 cm³ de cianuro bencílico se agregan 13,8 g. de sodio en trozos pequeños y a continuación 63,3 g. de 2-butilo sec. -3-amino-4-carboetoxi-pirazol. Se calienta en unos 30 minutos a 110 - 120° y se agita entonces a esta temperatura aún durante 5 horas. Después de enfriar se mezcla con alcohol abs.
10. y se concentra por evaporación en vacío. Al residuo se le agrega sosa cáustica diluida y se extrae con cloroformo. La solución acuosa, alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se pone con ácido clorhídrico 5-n a un valor pH de 6,
15. separándose la 1-butilo sec.-4-hidroxi-6-bencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula.



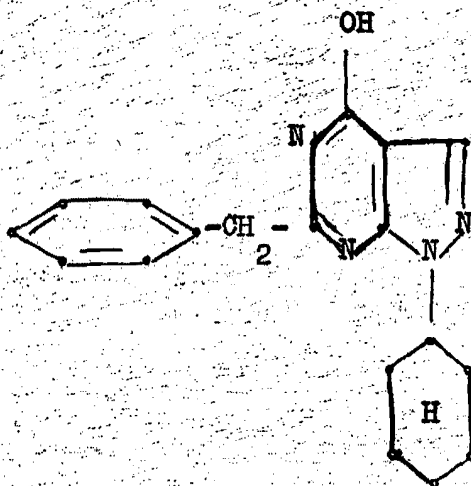


267249

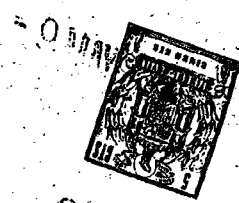
que después de recristalizar de alcohol funde a 154-155°.

Ejemplo - 8.

5. A 130 cm³ de cianuro bencílico se agregan en pequeños trozos 9,2 g. de sodio y a continuación 47,4 g. de 2-ciclohexil-3-amino-4-carboetoxi-pirazol. Se calienta durante unos 30 minutos a 110 - 120° y a esta temperatura se sigue agitando aún durante 5 horas. Después de enfriar se mezcla con alcohol abs.
10. y se concentra por evaporación en vacío. Al residuo se le agrega sosa caústica diluida y se extrae con cloroformo. La solución acuosa, alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5 - n a un pH de 6 separándose la 1-ciclohexil-4-hidroxi-6-bencil-pirazolo
15. [3,4-d]pirimidina de la fórmula



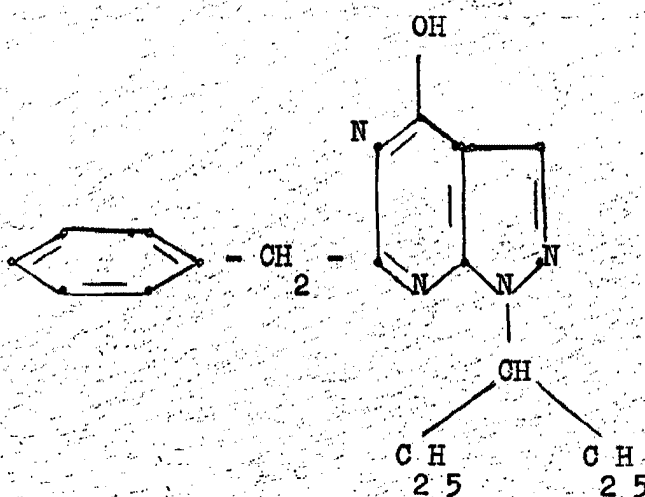
que, después de recristalizar en alcohol, funde a 207 - 208°.



267249

Ejemplo - 9.

A 66 cm³ de cianuro bencílico se agregan 4,6 g. de sodio y a continuación 17 g. de 2-(3'-pentil)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol. Se calienta en unos 30 minutos a 110 - 120° y se sigue agitando a esta temperatura aún durante 5 horas. Después de enfriar se mezcla con alcohol abs. y se concentra por evaporación en vacío. Al residuo se le agrega sosa caústica diluida y se extrae con cloroformo. La solución alcalina acuosa se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5 - n a un pH de 6 separándose así la 1-(3'-pentil)-4-hidroxi-6-bencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



15. que, después de recrystalizar en alcohol abs, funde a 144 - 145°

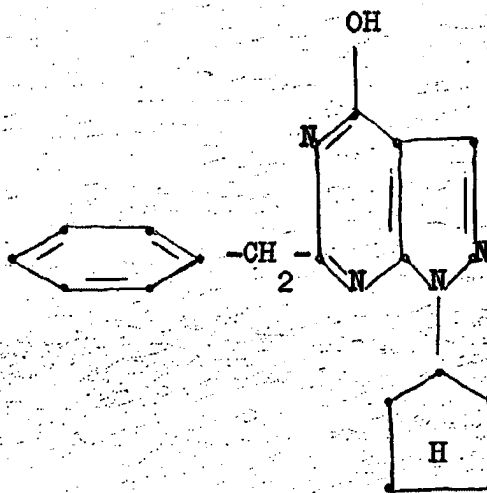
Ejemplo - 10.

A 46 cm³ de cianuro bencílico se agregan 3,22 g. de sodio y a continuación 15,61 g. de 2-ci-



267249

- clopentilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol. En el plazo de unos 30 minutos se calienta a 110 - 120° a esta temperatura se sigue agitando durante 5 horas. Después de enfriar se mezcla con alcohol abs, y se concentra en vacío por evaporación. Al residuo se le agrega sosa caústica diluida y se extrae con cloroformo. La solución acuosa alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5 - n a un valor pH de 6, se parándose así la 1-ciclopentil-4-hidroxi-6-bencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 5.
- 10.



que, después de recristalizar en alcohol abs. funde a 189 - 190°.

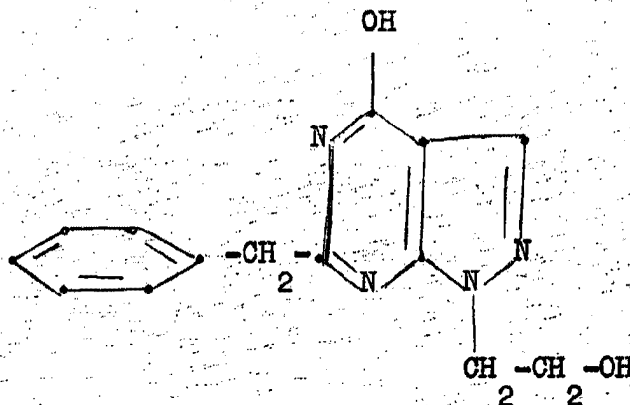
Ejemplo 11.

15. A 250 cm³ de cianuro bencílico se agregan 20,7 g. de sodio en trozos pequeños y a continuación 59,7 g. de 2-(β-hidroxi-etilo)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol. Se calienta en unos 30 minutos a 110-120° y a esta temperatura se sigue agitando durante
20. 5 horas. Después de enfriar se mezcla con alcohol abs. y se concentra por evaporación en vacío. Al re



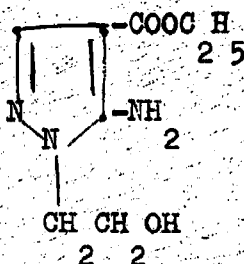
267249

5. sίδuo se agrega sosa caústica diluida y se extrae con cloroformo. La solución acuosa alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5 - n a un valor pH de 4 separándose entonces la 1-(β -hidroxi-etilo)-4-hidroxi-6-bencil-pirazolo[3,4-d] pirimidina de la fórmula



10. que después de recristalizar en alcohol, funde a 194 - 195°. El 2-(β -hidroxi-etilo)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol empleado como material de partida se obtiene como sigue:

15. 101,5 g. de éster acético de cianuro etoximetilénico y 66 g. de β -hidroxi-etilo-hidracina al 70 % se calientan en 700 cm³ de alcohol durante 10 horas hasta hervir. Se evapora en vacío y el residuo se destila en vacío. El 2-(β -hidroxi-etilo)-3-amino-4-carboetoxi-pirazol de la fórmula



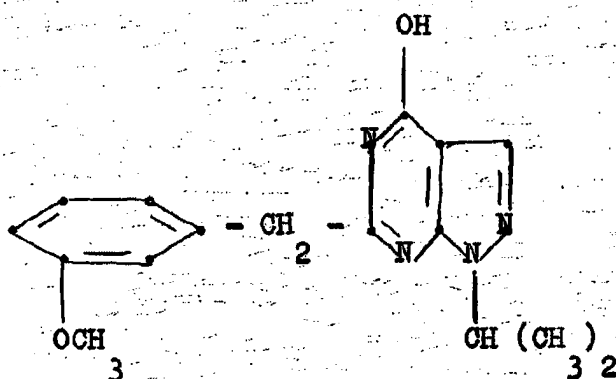


267249

hierve a 0,6 mm Hg. a 180° y funde a 89 - 91°.

Ejemplo 12.

- En una solución de 9,9 g. de 2-isopropi-
lo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol en 100 cm³ de cianuro
5. m-metoxi-bencílico se introduce 2,3 g. de sodio
finamente desmenuzado. Se calienta entonces duran-
te 4 horas, agitando, a 110 - 120°, después de en-
friar se mezcla con 100 cm³ de alcohol y en vacío
se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 150
10. cm³ de sosa caústica 2 - n, la solución alcalina se
agita con clorofórmico para separar de los insolubles
después se ajusta con ácido clorhídrico el pH a 6,
obteniéndose así un producto viscoso. Este se re-
cristaliza de poco alcohol. Se obtiene así la 1-iso-
propilo-4-hidroxi-6-(m-metoxi-bencilo)-pirazolo[3,4-
15. d]pirimidina de la fórmula



en cristales incoloros del punto de fusión 155 - 158°.

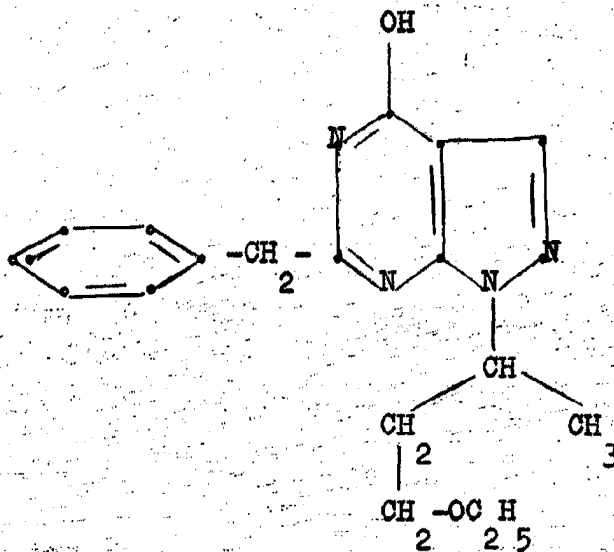
Ejemplo - 13.

20. A 15 g. de 2- [1'-etoxi-butilo-(3')] -
3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro ben-
cílico se agregan 2,3 g. de sodio en trozos peque-



267249

- ños y agitando se calienta durante 4 horas a 100 - 110°. Después de enfriar se añaden 150 cm³ de etanol, se evapora en vacío hasta secar y el residuo se extrae, después de agregar 150 cm³ de sosa cáustica 2-n con cloroformo. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. Después de secar y evaporar el disolvente se cristaliza el residuo de metanol-agua y de esta manera se obtiene la 1-[1'-etoxi-butilo-(3')] 4-hidroxi-6-bencilo-pirazolo [3,4-d] -pirimidina de la formula



en cristales del P.F: 111 - 112°.

- El 2- [1'-etoxi-butilo-(3')] 3-amino-4-carboetoxi-pirazol, empleado como material de partida, se obtiene de la manera siguiente:

15. 50 g. de 1-etoxi-butilo-(3)-hidracina y 70 g. de éster acético de cianuro etoximetilénico se hierven durante 3 horas en 40 cm³ de alcohol.



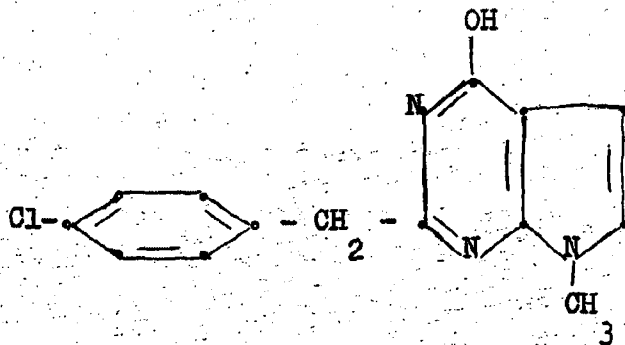
A continuación se retira el disolvente mediante evaporación en vacío y el residuo se destila en alto vacío. El compuesto mencionado hierve a 120 - 125°/0,1 mm.

5. Ejemplo - 14.

2,3 g. de sodio se introducen en una mezcla de 8,5 g. de 2-metilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro p-clorobencílico. Entonces se calienta durante 4 horas a 110°, se deja enfriar

10. se agregan 150 cm³ de etanol y en vacío se evapora hasta secar. El residuo se mezcla con 150 cm³ de soda caústica 2-n y se extrae con cloroformo. La solución acuosa se filtra y con ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 5-6, precipitándose entonces la

15. 1-metilo-4-hidroxi-6-p-clorobencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



que, después de la recrystalización de formamida dimetífica-agua, funde a 268 - 270°.

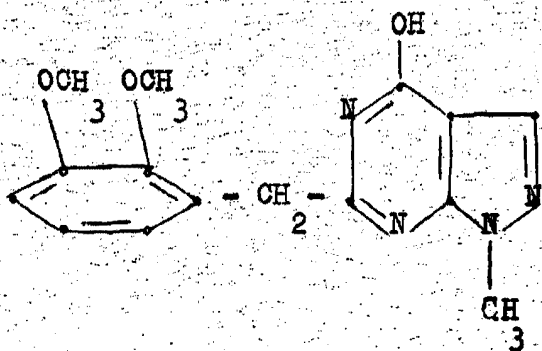
Ejemplo - 15.

20. 2,3 g. de sodio se introducen en trozos pequeños en una mezcla de 8,5 g. de 2-metilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro 2,3-dimetoxi-bencílico. Se calienta entonces durante



207240

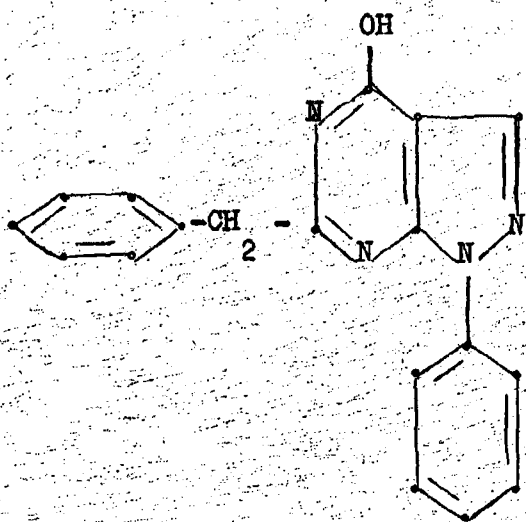
- 4 horas a 110°, se deja enfriar, se agregan 100 cm³ de metanol y se evapora hasta secar. El residuo se mezcla con 100 cm³ de sosa cáustica 2-n y se extrae con cloroformo. Por la adición de ácido clorhídrico 2-n a la solución acuosa-alcalina se precipita la 1-metilo-4-hidroxi-6-(2'-3'-dimetoxi-fenil-metil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



- que, después de la recristalización de alcohol, funde a 190 - 191°.
10. Ejemplo - 16.
- En una mezcla de 12 g. de 2-fenil-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro bencílico se agregan 2,3 g. de sodio en trozos pequeños y agitando se calienta durante 4 horas a 140°. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 100 cm³ de alcohol y se agrega ácido clorhídrico 2-n hasta un pH de 5 - 6. Se separa una precipitación que se recristaliza de cloroformo-éter de petróleo. Se obtiene así la 1-fenilo-4-hidroxi-6-bencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 15.
- 20.



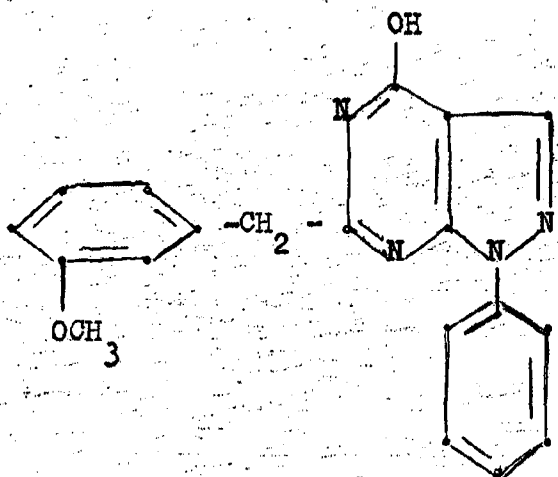
267249



en cristales incoloros del P.F. 264 - 265°.

Ejemplo - 17.

- En una mezcla de 12 g. de 2-fenil-3-amino-4-carboetoxi-piracol y 50 g. de cianuro m-metoxi-ben-
5. cílico se agregan 2,3 g. de sodio en trozos pequeños y agitando se calienta durante 4 horas a 110°. Des-
pués de enfriar se agregan 100 cm³ de alcohol y me-
diante la adición de ácido clorhídrico 2-n se ajusta
al pH 5 - 6. Se separa una precipitación que se re-
10. cristaliza de cloroformo-éter de petróleo. Se obtie-
ne así la 1-fenilo-4-hidroxi-6-(m-metoxibencil)-pi-
razolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula

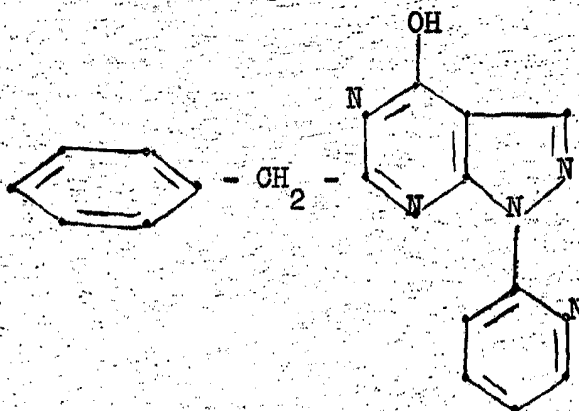




en cristales incoloros del P.F. 235°.

Ejemplo - 18.

5. 2,3 g. de sodio en trozos pequeños se introducen en una mezcla de 12 g. de 2- α -pirimidilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 50 g. de cianuro ben-
cílico. A continuación se calienta durante 4 horas a 110°, se agregan 50 cm³ de etanol y se evapora hasta secar. El residuo se mezcla con 100 cm³ de sosa caústica 2-n y se extrae con cloroformo. Mediante
10. la adición de ácido clorhídrico 2-n a la solución acuosa-alcalina se precipita la 1- α -piridilo-4-hidroxi-6-bencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



15. que se limpia por recristalización de formamida dimetilica. Punto de fusión se encuentra por encima de los 360°

El 2- α -piridilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol, empleado, como material de partida, se obtiene en la forma siguiente.

20. 35 g. de 2-hidracino-piridina y 55 g. de



267249

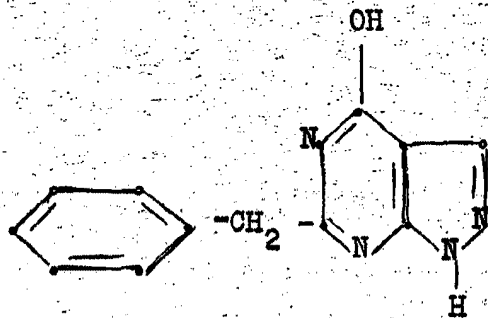
éster acético de cianuro etoximetilénico se hier-
ven al reflujo durante 6 horas en 200 cm³ de eti-
nol. El disolvente se destila en vacío. Queda un
residuo sólido que se recristaliza de alcohol. El

5. compuesto arriba mencionado se obtiene en crista-
les del P.F. 95 - 96°.

Ejemplo - 19.

En 100 cm³ de cianuro bencílico se intro-
ducen 4,6 g. de sodio finamente desmenuzado y 15,5
g. de 3-amino-4-carboetoxi-pirazol. Se calienta
entonces durante 4 horas, agitando, a 110 - 120°,
se mezcla después de enfriar con 150 cm³ de etanol
y en vacío se evapora hasta secar. El residuo se
recibe en 150 cm³ de sosa caústica 2-n, la solución

15. alcalina se agita con cloroformo para separar de lo
insoluble y después se ajusta con ácido clorhídri-
co 6 - n a un pH de 4 - 5, precipitándose un pro-
ducto sólido. Este último se recristaliza de mu-
cho etanol. Se obtiene así la 4-hidroxi-6-bencilo-
pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



en cristales incoloros del P.F. 290 - 292°.

Ejemplo - 20.

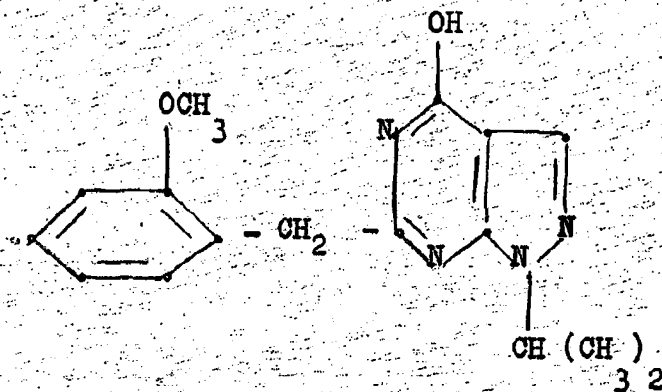
40 g. de cianuro o-metoxi-bencílico y 9,9 g.



267249

- de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan a 60° y se mezcla con 2,3 g. de sodio en trozos pequeños. Entonces se calienta durante 4 horas a 110 - 120°. Se deja enfriar, se destruye el sodio en exceso con etanol y se evapora en vacío hasta secar. El residuo se recibe en 200 cm³ de sosa caústica 2-n y se extrae con 200 cm³ de cloroformo para separar del cianuro o-metoxibencílico en exceso. La solución alcalina acuosa se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 6, separándose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(o-metoxi-bencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula.

15.



20. que, después de recrystalizar de etanol funde a 157 - 159°.

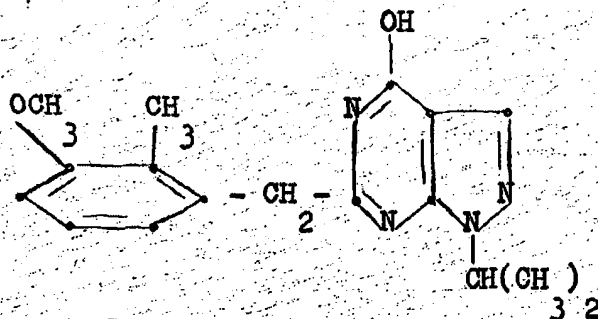
Ejemplo - 21.

- 50 g. de cianuro 2-metilo-3-metoxi-bencílico y 9,9 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan a 60° y se mezcla con 2,3 g.



267249

- de sodio en trozos pequeños. Se calienta entonces durante 4 horas a 110 - 120°, se deja enfriar, se destruye el sodio en exceso con etanol y se evapora en vacío hasta secar. El residuo se recibe en 200 cm³ de sosa cáustica 2-n y para separar el cianuro 2-metilo-3-metoxi-bencílico en exceso se extrae con 200 cm³ de cloroformo. La solución acuoso-alcalina se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado claro se ajusta con ácido clorhídrico 5 - n a un pH de 6, después de lo cual se precipita la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(2'-metilo-3'-metoxi-fenilmetilo)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



15. que, después de recristalización de etanol, funde a 150 - 151°.

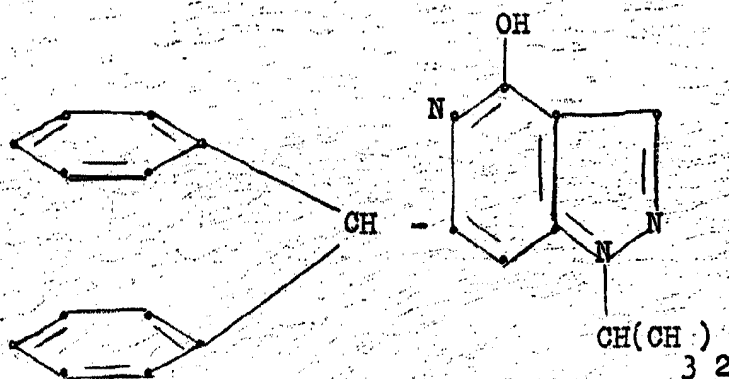
Ejemplo - 22.

20. 20 g. de acetonitrilo difenílico y 19,7 g. de 2-isopropilo -3-amino-4-carboetoxi-pirazol se calientan a 70° y se mezcla con 2,3 g. de sodio en trozos pequeños. Se calienta entonces durante 4 horas a 110 - 120°, déjase enfriar, se destruye el sodio en exceso con etanol y se evapora en vacío hasta secar. El residuo se mezcla con 300 cm³



207249

- de agua y con ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 3, separándose entonces una precipitación sólida. Esta última se filtra en vacío, se hierve con mucho éter de petróleo, para separar el material de partida aún existente y la parte que no se ha disuelto en el éter de petróleo se recristaliza de etanol. De esta manera se obtiene la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-difenilmetil-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 5.



10. en cristales blancos del P.F. 226 - 227°.

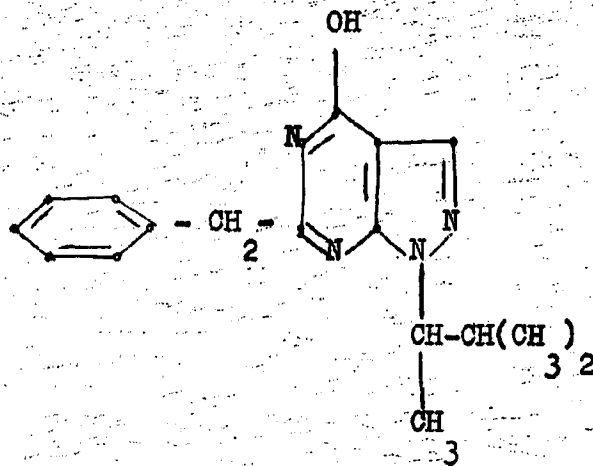
Ejemplo 23.

- En 50 cm³ de cianuro bencílico se introducen 2,3 g. de sodio finamente desmenuzado y 11,45 g. de 2- [3'-metilo-butilo-(2')] -3-amino-4-carboxi-pirazol. Se calienta durante 4 horas agitando a 110 - 120°, después de enfriar se mezcla con 100 cm³ de etanol y se evaporan en vacío hasta secar. El residuo se recibe en 150 cm³ de sosa cáustica 2-n, la solución alcalina se agita con cloroformo para separar de lo insoluble y después se ajusta con
- 20.



237243

ácido clorhídrico 6-n a un pH de 3, precipitándose entonces un producto sólido. Este último se re-cristaliza de poco etanol. Se obtiene así la 1-
5. lo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



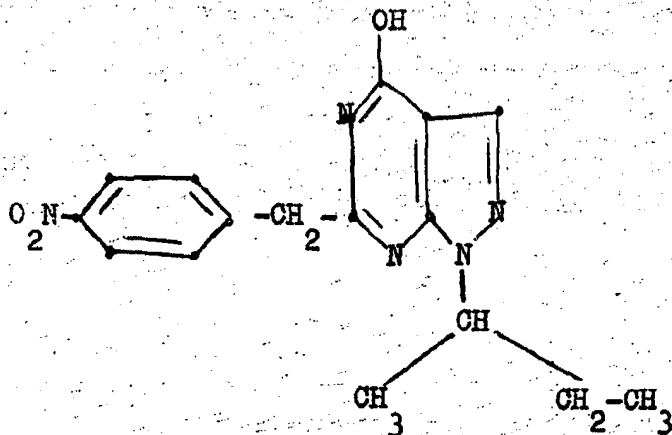
en cristales del P.F. 157 - 158°.

Ejemplo - 24.

Una solución de 13 g. de 1-butilo sec.-4-
10. hidroxí-6-bencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina en
100 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se mezcla len-
tamente y agitando, a 0 - 5°, con 50 cm³ de ácido
nitríco concentrado. Se deja entonces reposar du-
rante tres horas a temperatura de ambiente, la so-
lución de reacción se pone en hielo, se filtra en va-
15. cío de la precipitación obtenida y esta última se
recristaliza varias veces de etanol. De esta mane-
ra se obtiene la 1-butilo sec.-4-hidroxi-6-p-nitro-
bencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



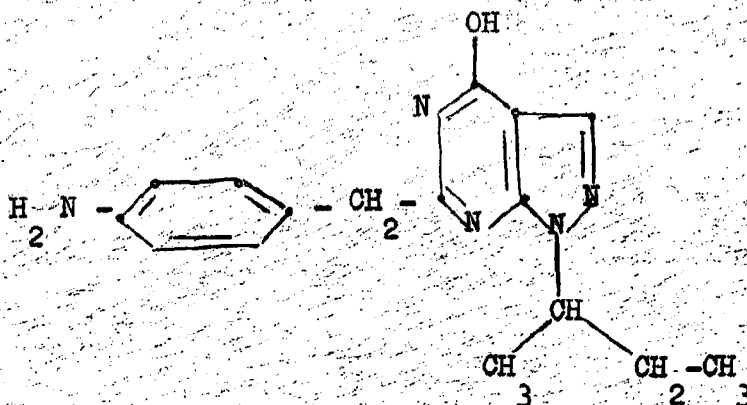
257249



en cristales amarillentos del P.F. 181 - 184°.

Ejemplo - 25.

5. Una solución de 15,6 g. de 1-butilo sec., -4-hidroxi-6-p-nitrobencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina en 500 cm³ de alcohol etílico se hidrogeniza a temperatura de ambiente con 4 g. de catalizador de níquel. En el plazo de 10 horas se recibe la cantidad calculada de hidrógeno. Se filtra entonces en vacío del catalizador, se evapora en vacío hasta secar y el residuo se cristaliza de etanol. La 1-butilo sec. -4-hidroxi-6-p-aminobencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 10.



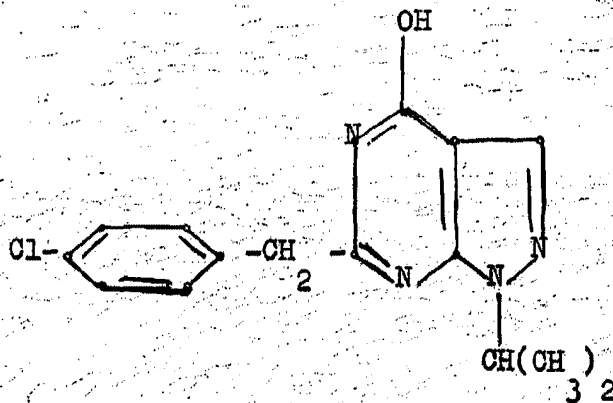


257249

se obtiene así en cristales incoloros del P.F. 201-203°.

Ejemplo - 26.

5. 1,65 g. de sodio se introducen en 50 cm³ de tolueno anhidro, después se calienta agitando bien a 120° y lentamente se gotea a esta temperatura una solución de 7 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol en 19 g. de cianuro p-clorobencílico. Se calienta entonces durante 5 horas, agitando, a 130°, después de enfriar se mezcla con 24 cm³ de alcohol y en vacío se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 100 cm³ de sosa caústica 2-n, la solución alcalina se agita con tolueno para separar de lo insoluble y después se ajusta con ácido clorhídrico 6-n a un pH de 5 - 6, precipitándose un producto sólido. Este último se recristaliza de poco alcohol. Se obtiene así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)pirazol [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 15.
- 20.



en cristales incoloros del P.F. 181 - 182°.



201249

Ejemplo - 27.

5. 8 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carbamilo-pirazol se calientan con 26 g. de amida del ácido clorofenilacético durante 4 horas en un baño de 200 - 210°. Después de enfriar se pulveriza el residuo cristalino se extrae con sosa cáustica 2 - n, se trata con norita y se precipita ajustandole con ácido clorhídrico 2 - n a un pH de 3. El producto precipitado se recristaliza entonces de alcohol.
10. La 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)-pirazol [3,4-d] pirimidina se obtiene así en cristales incoloros del P.f= 181 - 182°.

Ejemplo - 28.

15. 19,7 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 45,6 g. de cianuro-p-clorobencílico se calientan en 250 cm³ de metanol saturado a 0° con amoniaco durante 4 horas a 190°. A continuación se concentra por evaporación la solución de reacción, se agregan 350cm³ de sosa cáustica 2-n
20. y se extrae con cloroformo. La parte acuosa alcalina se filtra con norita y con ácido clorhídrico 6 - n se ajusta a un pH de 6 precipitandose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina

25. Ejemplo - 29.

30. A 22,75 g. de cianuro p-clorobencílico en 150 cm³ de cloroformo y 8,7 cm³ de alcohol abs. se conduce, a -10°, ácido clorhídrico seco hasta la saturación, se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente y entonces se evapora la solución

207249



- de reacción en vacío a un máximo de 30°. El residuo, que contiene el hidrocloreto del iminoéter, se disuelve en el cloroformo y esta solución se vierte gota a gota en una solución de 19,7 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol en 100 cm³ de cloroformo y se hierve durante 12 horas al reflujo. El cristalizado, que se separa durante la reacción, se filtra en vacío y el filtrado se evapora hasta secar. Este residuo se disuelve en 200 cm³ de metanol que antes se saturó con amoníaco a 0°, y se calienta en el tubo cerrado durante 4 horas a 70 - 80°. A continuación se evapora la solución de reacción hasta secar y el residuo se calienta durante 10 horas a 180°.

15. El producto de reacción se agita con cloroformo y sosa caústica 2 - n. La parte acuoso-alcalina se ajusta con ácido clorhídrico 6 - n a un valor pH de 5 separándose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina descrita en el ejemplo 1.

20. Ejemplo - 30.

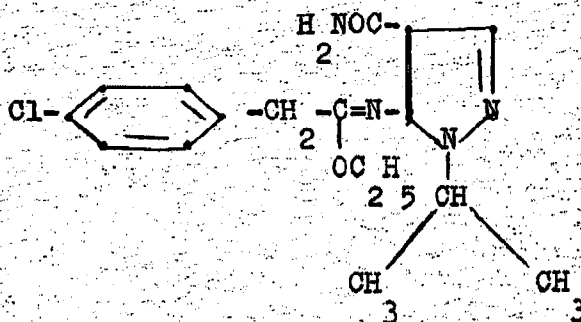
- A 34,2 g. de cianuro p-clorobencílico en 250 cm³ de cloroformo y 13 cm³ de alcohol se conduce, hasta la saturación, ácido clorhídrico seco a -10°, se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente y la solución de reacción se evapora entonces a un máximo de 30°. El residuo, que contiene el hidrocloreto del iminoéter, se disuelve en 200 cm³ de cloroformo, se agrega una suspensión de 16,9 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carbamido-pirazol en 1800 cm³ de cloroformo y, agitando, se hierven al re



267249

flujo durante 10 horas. Se filtra de lo insoluble y el filtrado se evapora hasta secar. El residuo se compone del amida bruto del ácido 2-isopropilo-3- α -etoxi- β -(p-clorofenil)-etilideno-amino-7-

5. pirazol-4-carbónico de la fórmula



a) Este amida se calienta durante 10 horas a 180°. El residuo se agita con sosa caústica 2 - n y cloroformo. La parte acuoso-alcalina se ajusta con ácido clorhídrico 6 - n a un pH de 6, separándose así la 10. 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-clorobencil-pirazolo

α [3,4-d] pirimidina descrita en el ejemplo 1.

b) 69 g. de amida arriba indicado se hierven al reflujo con una solución de 18 g. de sodio en 315 cm³ de metanol durante 30 minutos. Después de filtrar la

15. solución de reacción, se evapora y el residuo se extrae con agua y cloroformo. La solución acuoso-alcalina se pone neutra con ácido clorhídrico 6-n, separándose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-cloro-bencil-pirazolo α [3,4-d] pirimidina descrita en el ejemplo

20. plo 1.



267249

Ejemplo - 31.

5. 8 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carbamilo-pirazol se calientan con 25 g. de amida del ácido p-clorofenilacético durante 3 horas a 200°. Después de enfriar se agita el producto de reacción con 150 cm³ de sosa caústica 1-n y cloroformo. La parte acuoso-alcalina se acidifica con ácido clorhídrico 6-n precipitándose así la la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina.

10. Ejemplo - 32.

15. 6,1 g. de 1-isopropilo-4-oxo-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d]oxacina se calientan con 50 cm³ de benzol y 15 cm³ de amoniaco líquido en el tubo cerrado durante 8 horas a 100 - 110°.
20. El producto de reacción se mezcla con sosa caústica 2-n y la solución benzólica se separa. La solución acuoso-alcalina se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 6, separándose entonces la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-clorobencil-pirazolo [3,4-d]pirimidina.

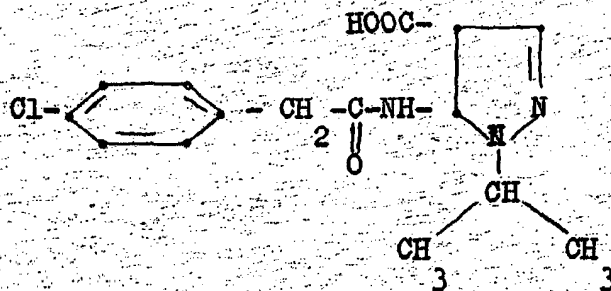
La 1-isopropilo-4-oxo-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d]oxacina, empleada como producto de partida, se obtiene como sigue:

25. A 84,5 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboxi-pirazol en 375 cm³ de dioxano abs. y 40 cm³ de piridina se agrega a una temperatura entre 10 - 15°, agitando y gota a gota, una solución de 92,7 g. de cloruro del ácido p-clorofenilacético en 125 cm³ de dioxano. Después del goteado se agita aún durante una
30. hora a 10° y después durante otras dos horas a tempe-

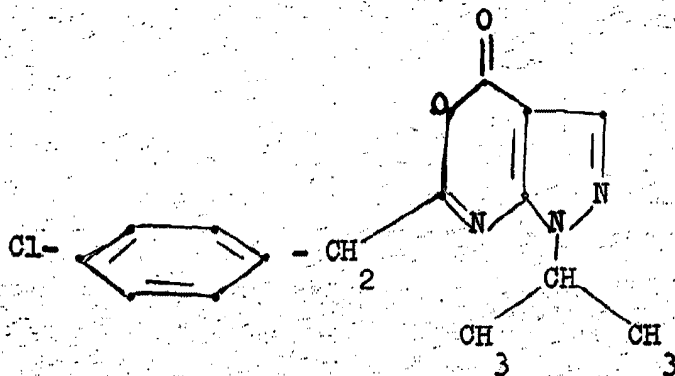


267249

- ratura de ambiente. Para la elaboración se agrega agua y ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La solución etérica se seca y evapora. El residuo se frota con agua y entonces se recristaliza de acetona-éter de petróleo. Se obtiene así el 2-isopropilo-3-(p-clorofenil-acetilamino)-4-carboxi-pirazol de la fórmula
- 5.



- 9,7 g. de 2-isopropilo-3-(p-clorofenilo-acetilamino)-4-carboxi-pirazol- se calientan con 30 cm³ de anhídrido acético durante 3 horas, agitando, a 100 - 110°. Después de evaporar la solución de reacción se recristaliza el residuo de éter-éter de petróleo. Se obtiene así la 1-isopropilo-4-oxo-6-(p-clorobencil)-pirazolo [3,4-d] oxacina de la fórmula
- 10.

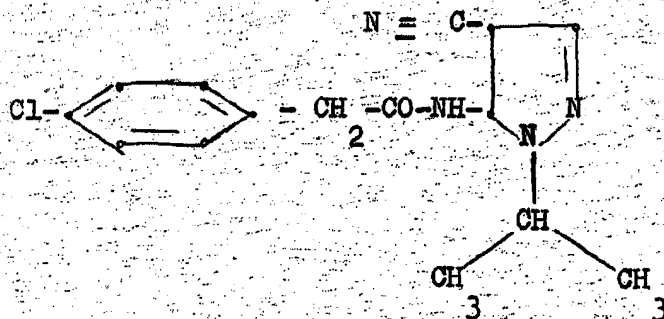




267249

Ejemplo 33.

5. A 35,5 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-ciano-
pirazol en 325 cm³ de dioxano abs. y 24 cm³ de piri-
dina se agrega, gota a gota y agitando, una solución
de 55,8 g. de cloruro del ácido p-clorofenilacético
en 75 cm³ de dioxano a una temperatura entre 10 - 15°
Después del goteado se agita aún durante una hora a
10° y después aún durante 2 horas a temperatura de am-
biente. Después de agregar 100 cm³ de agua y 200 cm³
10. de ácido clorhídrico 2-n se cristaliza el nitrilo del
ácido 2-isopropilo-3-(p-clorofenilacetilamino)-4-pira-
zol-carbónico de la fórmula



15. 7,95 g. de nitrilo del ácido 2-isopropilo-3-(p-clo-
rofenilacetilamino)-4-pirazol-carbónico se calientan
con 27,2 cm³ de potasa cáustica al 10% y 102 cm³ de
agua oxigenada al 3 % durante 10 horas a 70°. A con-
tinuación se filtra la solución de reacción y se aci-
difica con ácido clorhídrico a un pH de 5, precipi-
tándose entonces la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clo-
20. rovencil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina.

Ejemplo - 34.

32,6 g. de sodio se disuelven en 900 cm³ de
alcohol n-butílico, se agrega una solución de 70 g.



267249

- de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 108 g. de cianuro p-clorobencílico en 100 cm³ de n-butanol y se hierve al reflujo durante 5 horas. A continuación se mezcla la solución de reacción con 1,2 litros de sosa cáustica 0,5 - n y se agita con tolueno. La solución acuoso-alcalina se pone neutra con ácido clorhídrico 5 - n, precipitándose la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencilo)-pirazol [3,4-d] pirimidina.
- Ejemplo - 35.
10. 16,5 g. de sodio se pulverizan finamente en 120 cm³ de tolueno en un matraz de sulfuración de 750 cm³ a una temperatura del baño de 130°. Se agregan entonces 240 cm³ de benzol libre de tiofeno. A esta solución de ebullición constante a 89°, se agregan 70 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol en 182 g. de cianuro p-clorobencílico. Duración del goteado 2½ horas; temperatura del baño 120°, temperatura interior 88 - 90°. Después del goteado se sigue aún hirviendo durante otras 10 horas al reflujo.
15. Para la elaboración se mezcla con 250 cm³ de alcohol abs. y se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 1,2 litros de sosa cáustica 1-n y se extrae tres veces con 200 cm³ de tolueno. La solución alcalina se ajusta con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 5 - 6; la precipitación cristalina se filtra.
20. Este material filtrado, cristalino, se disuelve en 240 cm³ de alcohol. La solución se trata con carbón y se filtra. Enfriando con hielo cristaliza la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-clorobencilo-pirazolo [3,4-d] pirimidina.
25. 30.



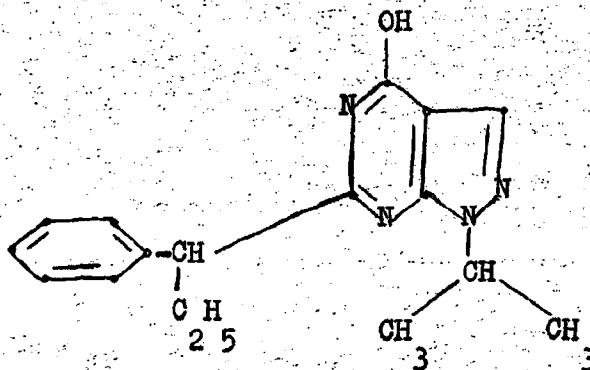
267249

Ejemplo 36.

19,7 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carbo-
etoxi-pirazol y 30,4 g. de cianuro p-clorobencílico
se calientan con 3 cm³ de una solución al 40% de tri-
5. ton B (hidróxido de amonio trimetil-bencílico) en iso-
butanol durante 5 horas a 105°. Después de enfriar
se agita la solución de reacción con sosa cáustica
1-n y tolueno. La solución acuoso-alcalina se ajusta
10. con ácido clorhídrico 6 - n a un pH de 6 precipi-
tándose así la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-cloroben-
cilo-pirazolo [3,4-d]pirimidina.

Ejemplo 37.

A 4,6 g. de sodio pulverizado en 85 cm³ de
tolueno abs. se agrega, a una temperatura de 90-95° y
15. agitando, una mezcla de 19,7 g. de 2-isopropilo-3-
amino-4-carboetoxi-pirazol y 49,5 g. de nitrilo α -fe-
nil-propionico. A continuación se agita aún durante
5 horas a 90 - 95°. Para la elaboración se mezcla
20. con 50 cm³ de alcohol y se evapora hasta secar. El
residuo se agita con sosa cáustica 1-n y tolueno.
La solución acuoso-alcalina se ajusta con ácido clor-
hídrico 6 - n a un pH de aproximadamente 6 precipitán-
dose entonces la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(α -fenil-
propil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula



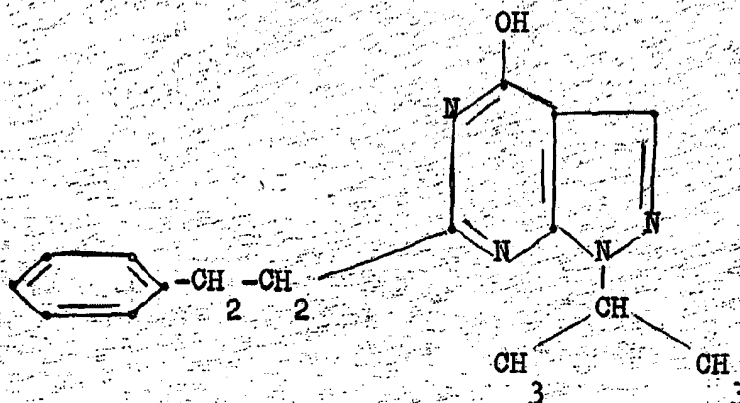


267249

que, después de recristalizar de alcohol, funde a 142- 143°.

Ejemplo - 38.

5. A 4,6 g. de sodio pulverizado en 85 cm³ de tolueno abs. se agrega, agitando a una temperatura de 90 - 95°, una solución de 19,7 g. de 2-isopropilo-3-amino-4-carboetoxi-pirazol y 45 g. de nitrilo β-fenil-propiónico en 30 cm³ de tolueno abs. A continuación se agita aún durante 5 horas a 90 - 95°. Para la elaboración se mezcla con 50 cm³ de alcohol y se evapora hasta secar. El residuo se agita con sosa cáustica 1-n y tolueno. La solución acuoso-alcalina se pone neutra con ácido clorhídrico 6-n, precipitándose la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(β-fenil-etil)-pirazolo [3,4-d] pirimidina de la fórmula
- 10.
- 15.



que, después de recristalizar de alcohol, funde a 124 - 125°.

Ejemplo - 39

20. En una forma usual se elabora la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-clorobencil-pirazolo [3,4-d] pirimidina a tabletas de la siguiente composición



26 724 9

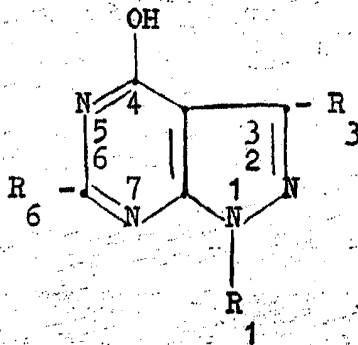
	1-isopropilo-4-hidroxi-6-p-cloro-bencilo-pirazolo- [3,4-d] piri- midina	10 mg.
	Lactosa	35 mg.
5.	Almidón no esponjable	20 mg.
	Fécula de trigo	10 mg.
	Aerosil	10 mg.
	Fécula de maranta	12 mg.
	Estearato de magnesio	0,5 mg.
10.	Talco	6 mg.

N O T A

15. 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 se hace constar que el invento se refiere a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con fecha 11 de mayo de 1960, Nº 5403/60 y
20. 4 de abril de 1961, Nº 3931/61, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendolo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
25. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRAZOLO-PIRIMIDINAS NUEVAS"; caracterizándose por lo siguiente.

1ª.- Procedimiento para la obtención de pirazolo pirimidinas nuevas, de la fórmula

207249



- o de sus formas tautómeras y de sus sales, donde R¹ significa hidrógeno, un resto alquílico, un resto de oxi, halógeno u oxaalquílico, un resto cicloalquílico, cicloalquiloalquílico, aralquílico y heterociclilalquílico o un arilo de máximo dos núcleos, o resto heterocíclico, R³ está por hidrógeno o un resto alquílico bajo, y R⁶ significa un resto aralquílico o heterociclilalquílico, en caso dado sustituido, caracterizado, porque un ácido 2-R¹-3-amino-5-R³-pirazol-4-carbónico o sus derivados del ácido funcionales que contienen un grupo oxo reaccionable adecuado para la formación de un anillo pirimidínico N-insustituido, se reacciona con un ácido carbónico de la fórmula R⁶-COOH o sus derivados de ácido funcionales, adecuados para la formación de un anillo pirimidínico N-insustituido y en, caso dado, amoniaco, o de las 2-R⁶-4-oxi-pirimidinas, que en la posición 5 y 6 poseen sustituyentes adecuados para la síntesis del sistema de anillo pirazolo [3,4-d] pirimidínico, se sintetizan los materiales finales deseados, teniendo R¹, R³ y R⁶ los significados indicados y, si se desea, en los compuestos obtenidos se nitran los restos arílicos, o los restos nitroarílicos contenidos en los compues-

257249



tos se reducen a restos aminoarílicos y/o, si se desea, de los compuestos axi obtenidos se forman las sales, o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado reaccionable del ácido 2-R -3-amino-5-R -pirazol-4-carbónico se emplea un éster, un halogenuro o el amida, teniendo R¹ y R³ el significado indicado en la reivindicación 1ª.

10. 3ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como derivado reaccionable del ácido de la fórmula R⁶-COOH se emplea un éster, un halogenuro, un éter imínico, o el anhídruo, amida, amidina, los correspondientes derivados sulfuricos o el nitrilo, teniendo R⁶ el significado indicado en la reivindicación 1ª.

4ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en una sola operación.

20. 5ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª caracterizado, porque la reacción se efectúa en etapas.

25. 6ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª, y 5ª caracterizado, porque primeramente se acila el grupo amínico del ácido 2-R -3-amino - 5 - R-pira zol - 4-carbónico o sus derivados con el ácido de la fórmula R⁶-COOH o sus derivados y, en una 2ª etapa de reacción, en caso dado por reacción con amoniacoc, se cierra el anillo, teniendo R¹, R³ y R⁶ el significado indicado en la reivindicación 1ª.

267249



- 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 4^a caracterizado, porque los ésteres del ácido 2-R -3-amino-5-R -pirazol-4-carbónico se reaccionan con nitrilos de la fórmula R -CN, teniendo R₁, R₃ y R₆ el significado indicado en la fórmula 1.
- 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como material de partida se emplea una 2-R -4-oxi-5-R -CO-6-R-pirimidina, donde R₃ y R₆ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R es un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o eterizado.
- 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 8^a caracterizado, porque se reacciona con una R -hidracina o una N-R -N'-acil-hidracina y en caso dado se deshidrogeniza el resto acílico y se cierra el anillo, teniendo R₁ el significado indicado en la reivindicación 1.
- 10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a caracterizado, porque en las 2-R -6-(N₁-R -hidracino)-4-oxi-pirimidinas se cierra el anillo con un ácido de la fórmula R -COOH, preferentemente en forma de un derivado reaccionable.
- 11^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 10^a, caracterizado, porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en cualquier etapa de reacción se introduce el sustituyente necesario, o en los cuales los materiales de partida o los

267249



productos intermedios se forman bajo las condiciones de reacción.

5. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado, porque en lugar de un derivado, que contiene un grupo oxo, del ácido 2-R -3-amino-5-R -pirazol-4-carbónico se emplea un derivado transformable en éste y éste, después de la reacción con el ácido R -COOH, respectivamente, sus derivados, con o sin aislamiento del producto intermedio que se forma en esta reacción, se transforma en un derivado que contiene un grupo oxo, y se cierra el anillo pirimidínico teniendo R₁, R₃ y R₆ el significado indicado en la reivindicación 1ª.

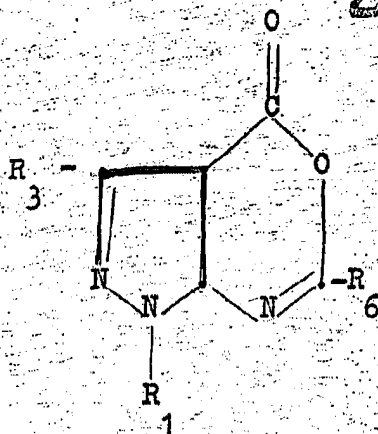
10. 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque un nitrilo del ácido 2-R -3-amino-5-R -pirazol-4-carbónico se acila con el ácido de la fórmula R -COOH o sus derivados funcionales reaccionables, el grupo nitrílico se transforma en un grupo carbamílico y se cierra el anillo, teniendo R₁, R₂, y R₆ el significado indicado en la reivindicación 1ª.

15. 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª, caracterizado porque la transformación del nitrilo en la carbamida se efectúa mediante agua oxigenada en solución alcalina, efectuándose el cierre del anillo en la misma operación.

20. 15ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 11ª, caracterizado porque una 1-R -3-R -6-R - pirazolo [3,4-d] oxacina de la fórmula
- 30.



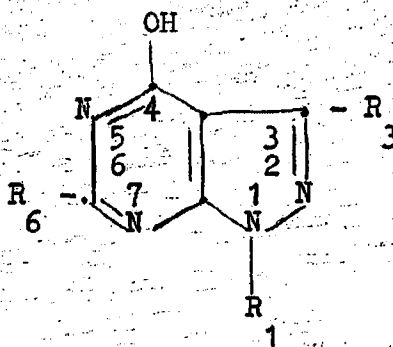
267249



donde R₁, R₃ y R₆ tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, se trata con amoniaco.

16ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 15ª, caracterizado porque el material de partida se emplea en forma de una sal.

17ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 16ª caracterizado, porque se obtienen las pirazolo [3,4-d] pirimidinas de la fórmula

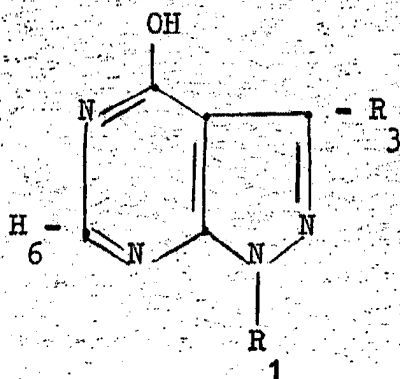


o sus formar tautomeras o sus sales, donde R₁ significa hidrógeno, un resto alquílico, un resto de oxihalógeno o oxaalquilo, un resto cicloalquílico o cicloalquilalquílico o un resto arílico, como máximo



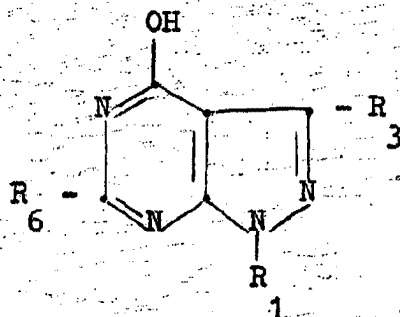
de dos núcleos, o resto heterocíclico, R₁ es hidrógeno o un resto alquílico bajo y R₃ está por un resto aralquílico sustituido o resto heterociclilalquílico.

5. 18^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 17^a caracterizado, porque se obtienen compuestos de la fórmula



10. o sus formas tautómeras, o sus sales, donde R₁ significa hidrógeno o un resto alquílico bajo, cicloalquílico, oxi-halógeno u oxaalquílico bajo, un resto arílico o piridílico, R₃ está por hidrógeno o resto alquílico bajo y R₆ por un resto aralquílico.

15. 19^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 18^a caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula





267249

o sus formas tautómeras, o sus sales, donde R₁ significa alquilo bajo, R₂ hidrógeno o alquilo bajo y R₆ un resto, bencílico sin sustituir o mono-, bi o trisustituído por cloro, metoxi, metilendioxi, metilo o trifluorometilo.

5. 20ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque se obtiene la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(p-clorobencil)-pirazolo/3,4-d/pirimidina.

10. 21ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 20, caracterizado porque se obtiene la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(m-metoxibencilo)-pirazolo/3,4-d/pirimidina.

22ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 20, caracterizado porque se obtiene la 1-isopropilo-4-hidroxi-6-(3',4',5'-trimetoxifenilo-metilo)-pirazolo/3,4-d/pirimidina.

15. 23ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 20, caracterizado porque se obtiene la 1-pentilo-(3')-4-hidroxi-bencil-pirazolo/3,4-d/pirimidina.

20. 24ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 21 - 23, caracterizado porque se obtienen las sales alcalinas de estos compuestos.

25ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 21 - 24, caracterizado porque se obtienen las sales sódicas de estos compuestos.

25. 26ª.- Procedimiento para la obtención de pirazolo-pirimidinas nuevas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MAY 1951

CIBA SOCIETE ANONYME.

GOMEZ ACEDO Y MODELL

172