

40 ENE. 1951
PATENTE DE INVENCION

Case 5849/1-3



335 436

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 5-A-pirazolo[3,4-b]piridinas insustituídas en la posición 4".

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

El objeto de la invención es la obtención de 5-A-pirazolo[3,4-b]piridinas, insustituídas en la posición 4, en las cuales A significa un radical amino libre o acilado.

5. Los radicales amino acilados son ante

355436 -2-



- todo aquellos en los cuales el resto acilo se deriva del ácido carbónico o de sus derivados o de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores o de ácidos carboxílicos aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos.
5. Sean mencionados por ej. el monoéster del ácido carbónico o los ácidos carbamínicos, por ej, los ácidos N-alkil- ó N-acilcarbamínico o -tiocarbamínico, por ej. aquellos en los cuales el resto acílico es uno de los ácidos carboxílicos, tal como de un
10. ácido graso inferior o del ácido benzoico, o de ácidos grasos inferiores, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido piválico, que también pueden estar sustituidos por radicales hidroxil o amino ó átomos de halógeno; en caso dado por ácidos benzoicos sustituidos en los anillos aromáticos por radicales de alquilo inferior y/o de alcoxi y/o átomos de halógeno y/o radicales de trifluormetilo, o ácidos
15. fenil-alkano-inferior- ó -alqueno inferior-carboxílicos ó ácidos piridincarboxílicos, por ej. el ácido nicotínico o isonicotínico. Se dá preferencia al resto acilo.
- 20.
- En los restos acílicos arriba mencionados son los radicales amino ante todo radicales amino
25. primario, secundario o especialmente terciario, tales como los radicales mono- ó di-alkilo inferior-amínicos, o los radicales alkileno inferior-, mono-oxa-, mono-aza- ó monotia-alkileno inferior-amínicos, tales como los radicales morfolino, pirrolidino,
30. piperidino, piperazino o N-alkilo inferior-pipera-

335436

-3-



- zino; radicales alquilo son ante todo los radicales de alquilo inferior, tales como los radicales de metilo, etilo, n- ó iso-propilo, los radicales butilo o pentilo rectos o ramificados, ligados en posición arbitraria; los radicales alcoxi son ante todo los radicales de alcoxi inferior, tales como los radicales de alcoxi inferior correspondientes a los radicales de alquilo inferior arriba mencionados; los átomos de halógeno son ante todo el cloro, el bromo y el fluor.
- 5.
- 10.

Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos, por ej. en las posiciones 1, 3 y/o 6. Como sustituyentes entran ante todo en consideración los restos de hidrocarburo alifático o los restos aromáticos o aralifáticos.

- 15.
- Los restos de hidrocarburo alifático son por ej. los restos de hidrocarburo alifáticos, alicíclicos o alicíclico-alifáticos, saturados o sin saturar, tales como los restos de alquilo o alqueno inferior, rectos o ramificados, por ej. los restos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, los restos de butilo, pentilo, hexilo o heptilo rectos o ramificados, enlazados en cualquier posición, los restos de alilo o metililo, los restos de cicloalquilo o cicloalqueno, tales como los restos de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, restos de cicloalquilo- ó -alqueno-alquilo, tales como los restos de ciclopentilo- ó ciclohexenilo-metilo, -etilo ó -propilo.
- 20.
- 25.

- 30.
- Los restos aromáticos son ante todo los

335436

-4-



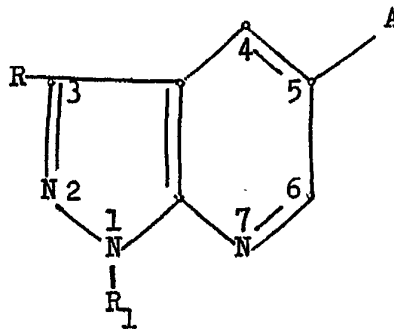
- restos de fenilo; los restos aralifáticos especialmente los restos de aralquilo ó aralquenilo, tales como los restos de fenil-metilo, -etilo, -vinilo ó -propilo. Los mencionados restos pueden estar también sin sustituir o llevar en el núcleo aromático uno, dos o varios sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes entran ante todo en consideración los átomos de halógeno, tales como los átomos de fluor, cloro o bromo, o los radicales de alquilo inferior o alcoxi, tales como los radicales de metilo, etilo, n- ó iso-propilo, radicales de butilo o pentilo rectos o ramificados, ligados en posición arbitraria, radicales de metoxi ó etoxi, o los distintos radicales de propoxi, butoxi o pentoxi isómeros.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran además de un efecto hipotensivo, especialmente un efecto dilatador de los vasos que está especialmente pronunciado en los vasos de la coronaria, tal y como se demuestra en los ensayos con animales por ej. en los perros, gatos y conejos de Indias. Poseen además, como se demuestra por ej. en los ensayos con animales, tal como por ej. en los gatos y las ratas de Indias, un efecto inotrópico positivo. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como medios dilatadores de los vasos, especialmente de los vasos coronarios o como cardiotónicos. Los nuevos compuestos son sin embargo también valiosos productos intermedios para la preparación de otros ma-

335436 -5-

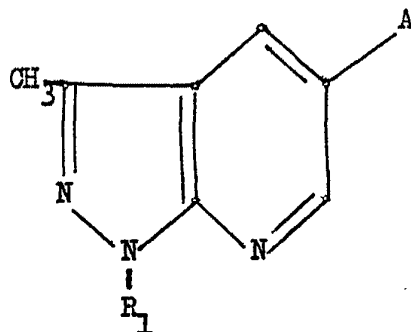


teriales valiosos, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

Especialmente valiosos a este respecto son los compuestos de fórmula



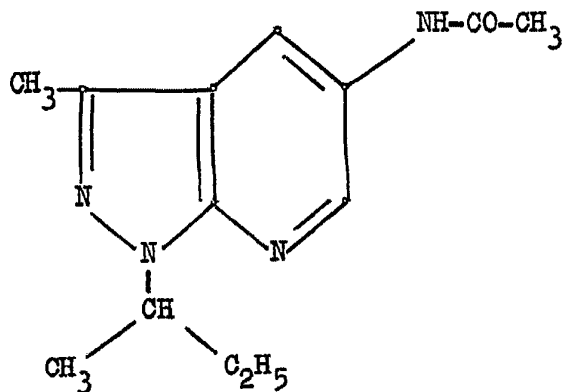
5. en la cual A tiene el significado arriba indicado, ante todo sin embargo un radical libre ó mejor aún un radical benzoyl- ó alcanol inferior-amino, tal como el radical propionil, butiril o especialmente el radical acetilamino, R significa hidrógeno o
10. un resto de alquilo inferior, especialmente un resto metilo, etilo o propilo o un resto fenilo, en caso dado sustituido, y R₁ un resto de alquilo inferior, que preferentemente está ramificado. De este grupo son de mencionar ante todo los compuestos de fórmula
- 15.



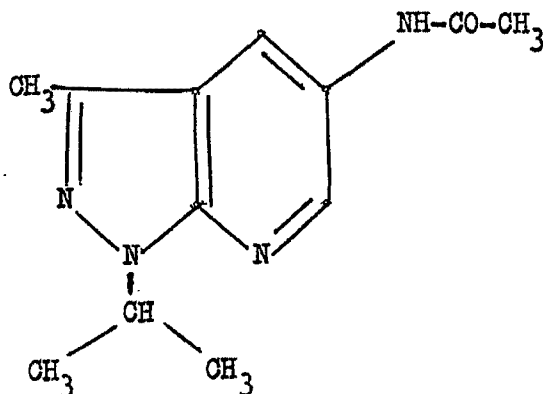
335436 -6-



5. en la cual R_1 significa el resto isopropilo ó butilo secundario y A un radical libre o mejor áun un radical benzoilo o alcanilo inferior-amino, tal como el radical propionilo, butirilo o especialmente el radical acetilamino, y muy especialmente la 1-(sec.-butilo)-3-metil-5-acetilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



y la 1-isopropil-3-metil-5-acetilamino-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina de fórmula



335436 -7-



que por ejemplo en los perros y gatos en administración intravenosa en dosis de 0,1 hasta 1 mg/kg muestra un destacado efecto dilatador de la coronaria.

- Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos. Especialmente se procede transformando en una 5-Y-pirazolo[3,4-b]piridina, insustituída en la posición 4, en la cual Y significa un resto transformable en un radical amino A libre o acilado, Y en el radical amino libre o acilado y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los materiales finales, se disocian o modifican los sustituyentes.
- 5.
- 10.

- Un resto Y transformable en un radical amino A libre o acilado es por ejemplo el radical isocianato, que en la forma usual, por ej. según la disociación según Curtis, por ej. mediante saponificación y descarboxilización se puede transformar en el radical amino libre o mediante reacción con un ácido carboxílico, un alcohol, un compuesto de Grignard, amoniaco o una amina en un radical acilamino. Mediante reacción con un ácido carboxílico, por ej. uno de la fórmula $R'COOH$ o un compuesto de Grignard, por ej. uno de fórmula $R'-Mg-Hal$, en la cual Hal significa un átomo de halógeno y R' ó bien $R'-CO$ son restos adecuados para la introducción de uno de los restos de acilo arriba definidos, se forma un radical acilamino correspondiente, mediante tratamiento con alcoholes, mediante reacción con amoniaco o una amina primaria o secundaria un radical carbamiloamínico.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335436 -8-



5. Las reacciones se efectúan en la forma usual, la saponificación por ej. mediante tratamiento con agua y/o medios ácidos ó alcalinos. por ej. con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ó ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico ó especialmente el ácido clorhídrico, en caso dado en forma concentrada, ó con sosa caústica acuosa ó alcohólica, preferentemente bajo calentamiento.

10. El resto Y puede significar también un radical carboxilo libre ó en caso dado esterificado, que, por ej. mediante reacción con ácido hidrazoico (constitución seg. Schmidt) en presencia de ácidos minerales fuertes, ante todo ácido sulfúrico concentrado o de catalizadores, tales como por ej. un ácido de Lewis, tales como cloruro férrico, cloruro de aluminio, etc. se puede transformar en el radical amino libre. La reacción se efectúa en forma conocida, ante todo mediante calentamiento en un disolvente orgánico, tal como por ej. benceno, cloroformo o cloruro metilénico.

15.

20.

Los compuestos obtenidos, en los cuales A significa un radical amino, se pueden N-acilar en la forma usual, por ej. por reacción con un medio de acilización, por ej. con el ácido deseado, preferentemente en forma de sus derivados funcionales, tales como haluros, especialmente cloruros, amidas reactivas, tales como imidazolidas o anhídridos, por ej. anhídridos internos, tales como cetenos o éster enólico, tal como por ej. el isopropenilacetato, o en presencia de un agente de condensación, tal como di-

25.

30.

335436 -9-



ciclohexilcarbodiimida y compuestos parecidos.

- En los compuestos obtenidos, en los cuales A significa un radical acilamino, tal como por ej. un radical amino sustituido por un resto de ácido graso, o un radical N-acilcarbamoil- ó -tiocarbamoil-amino, se pueden hidrolizar éstos en la forma usual al radical amino libre o bien al radical carbamoil- ó tiocarbamoil-amino libre, por ej. mediante reacción con medios acuosos ácidos o alcalinos, ante todo ácidos acuosos, en caso dado bajo calentamiento.
- 5.
- 10.

- En los compuestos obtenidos, que por ej. en la posición 1 muestran un resto hidrogenolíticamente dissociable, tal como por ej. el resto bencílico, se puede dissociar este en la forma usual, por ej. mediante hidrogenólisis.
- 15.

- En los compuestos obtenidos, en los cuales el resto acílico está sustituido por un radical intercambiable por un radical amino, tal como un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se puede sustituir éste por un radical amino, por ej. mediante reacción con una amina que muestre por lo menos un átomo de hidrógeno. Los radicales hidroxilo esterificados, capaz de reacción, son ante todo los radicales hidroxilo esterificados con un ácido orgánico fuerte o inorgánico, tal como ante todo con un hidrácido de halógeno, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o con un ácido aril-sulfónico, por ej. el ácido p-toluenosulfónico.
- 20.
- 25.

- Los compuestos racémicos eventualmente obtenidos se pueden dissociar en los antípodas ópti-
- 30.

335436 -10-



cos según los métodos usuales.

5. Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual en presencia ó bajo ausencia de diluyentes, medios de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más reducida, normal e ante todo más elevada, en caso dado en recipientes cerrados.

10. Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro de la invención, de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocida, por ej. con alcalis o intercambiadores de iones.

15. De estas últimas se pueden obtener sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ej. los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alíciclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico,

20. glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, pirúvico o levúlico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, metanosulfónico, etanosulfónico,

25. hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido ha-

30.



logenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalin-sulfónico o sulfanílico; la metionina, triptofano, lisina o arginina.

5. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ej. los picratos se pueden emplear para la limpieza de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases, Debido a la estrecha relación existente entre los
10. nuevos compuestos en su forma libre y en la forma de sus sales se deberán entender en lo anterior y a continuación bajo las bases libres según sentido y finalidad en caso dado también las sales correspondientes.
15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas que faltan o el procedimiento se
20. interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción ó se emplea en forma de una sal.
25. Así se puede partir por ej. de compuestos en los cuales Y significa el radical carbamilo y transformar este en la forma usual, por ej. mediante la disociación según Hofmann, mediante reacción con solución alcalina de hipohalogenito, tal como especialmente la solución de hipobromito sódico o hipoclorito sódico, en los compuestos amínicos. Aquí se
30. forma intermediariamente los mencionados compuestos

335436

-12-



NO ENVIAR

en los cuales Y significa el radical isocianato que según el presente procedimiento se saponifican y descarboxilizan.

5. También se puede partir de compuestos en los cuales Y significa un radical ácido hidroxámico acilado, tal como benzoylado o acetilado, y calentar estos, por ej. en solución alcalina. En esta reacción (disociación, seg. Lossen) se forman asimismo intermediariamente los compuestos en los
10. cuales Y significa el radical isocianato.
- Pero también se puede partir de las azidas de ácido y transformar estas sin aislamiento de los isocianatos que se forman como productos intermedios directamente en las aminas. Esta transformación se efectúa por ej. según la disociación de Curtius, preferentemente mediante calentamiento en un medio en el que existan las condiciones adecuadas para la saponificación de los isocianatos que se forman, por ej. en los agentes acuosos, ácidos o alcalinos arriba mencionados.
- 15.
20. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.
25. Los materiales de partida son nuevos. Se obtienen por ej. reaccionando un 3-aminopirazol, en caso dado sustituido, con un éster del ácido etoximetilenmalónico, en caso dado sustituido, cerrando en el producto de condensación obtenido el
30. anillo 4-hidroxi-piridínico mediante calentamiento



335436 -13-

- e intercambiando en la 4-hidroxi-5-carboetoxi[3,4-b]piridina, en caso dado sustituida, por ej. mediante reacci3n con haluros de f3sforo, el radical hidroxilo por un 3tomo de hal3geno y deshalogenizado reductivamente el producto obtenido, por ej. mediante hidrogenaci3n catal3tica. De las 5-carboetoxi-pirazolo-[3,4-b]piridinas insustitu3das en la posici3n 4, se pueden obtener ahora los materiales de partida, tales como los correspondientes compuestos que en la posici3n 5 muestran un radical carboxilo libre, una agrupaci3n de amida de 3cido o de 3cido hidrox3mico o de isocianato.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ej. en forma de preparados farmac3uticos que
5. los contengan en forma libre o en forma de sus sales en mezcla con un material excipiente s3lido o l3quido, org3nico o inorg3nico, farmac3utico adecuado. Para la formaci3n de los mismos entran aquellos
 10. materiales en consideraci3n que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, f3cula, alcohol estear3lico, estearato de
 15. magnesia, talco, aceites vegetales, alcoholes benc3licos, goma, glicoles propil3nicos, vaselina u otros veh3culos medicinales conocidos. Los preparados farmac3uticos se pueden presentar por ej. como
 20. tabletas, grageas, c3psulas, o en forma l3quida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estar3n esterilizados y/o contendr3n adyuvantes, tales como agentes para la conservaci3n, estabilizaci3n,
 25. humectaci3n o emulsi3n, facilitadores de la soluci3n
 - 30.

335436

-14-



o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, Los preparados farmacéuticos se preparan según los métodos usuales.

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

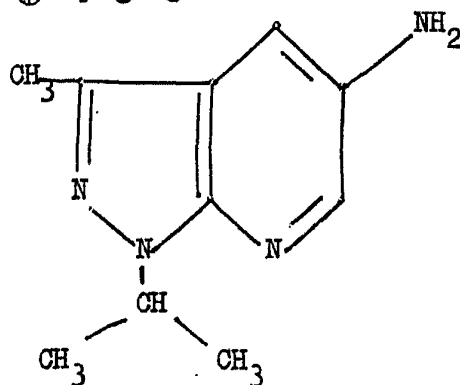
Ejemplo 1 -

10. A una solución enfriada a 0 - 5° de 20 g de hidróxido sódico en 160 ml de agua se agregan gota a gota, 5,4 ml de bromo de manera que la temperatura se mantenga por debajo de los 5°. En el plazo de 30 minutos se mezcla ahora agitando a 0-5° con 21,8 g de 1-isopropil-3-metil-5-carbamil-pirazolo- $\overline{3,4-b}$ piridina. Se agita aún durante 30 minutos a la temperatura mencionada, se calienta entonces lentamente a 60-75° y la solución de reacción se mantiene durante 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar se ajusta con solución 2N de ácido clorhídrico a un pH de 6 y se extrae varias veces con éter.
15. El residuo etérico se disuelve en solución 1N de ácido clorhídrico, se trata con carbón animal, se separa por filtración, se alcaliniza con amoniacó y se extrae con cloruro metilénico. El residuo se destila en alto vacío. La fracción que se obtiene a 150-160° (1 mm Hg) solidifica (p.f. 79-81°) y representa la 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo- $\overline{3,4-b}$ piridina de fórmula
- 20.
- 25.

335436

-15-

10



El hidrocioruro de este compuesto funde bajo descomposición a 265-270°.

La 1-isopropil-3-metil-5-carbamil-pirazolozlo[3,4-b]piridina descrita como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

5.

151 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazol se calientan con 234 g de etoximetilen-malonato de dietilo durante 30 minutos a 110° de manera que el etano que se forma se pueda separar por destilación. Después de enfriar se mezcla con éter de petróleo, se sigue enfriando más aún y después de separar por filtración se obtiene el N-(1-isopropilo-3-metil-5-pirazolil)-amino-metilenmalonato de dietilo como cristales ligeramente marrones cuyo p.f. es de 73-74°.

10.

15.

70 g de este compuesto se disuelven en 200 ml de difenil éter y se hierve durante 7 minutos bajo reflujo. Se enfría, se mezcla con 500 ml de éter, se extrae con solución fría como el hielo, de sosa cáustica 0,5 N, se trata con carbón animal,

20.

335436

-16-



- se separa por filtración y se acidifica con ácido acético glacial. Los cristales precipitados se filtran en vacío, se lavan con agua y se secan. 53 g de la 1-isopropil-3-metil-4-hidroxi-5-carboetoxi-pirazolo/3,4-b/7piridina así obtenida, cuyo p.f. es de 114-116° se hierven al reflujo con 400 ml de oxícloruro de fósforo durante 4 horas. Entonces se evapora en vacío, el residuo se mezcla con hielo, se extrae con cloruro metilénico y se lava con solución 2N, fría como el hielo, de sosa cáustica y agua. El cloruro metilénico residual se recristaliza en éter-éter de petróleo; se obtiene la 1-isopropil-3-metil-4-cloro-5-carboetoxi-pirazolo/3,4-b/7piridina como cristales incoloros cuyo p.f. es de 84-85°.
5. 40 g de este compuesto de cloro se disuelven en 500 ml de etanol absoluto y en presencia de 15 g de trietilamina y 2 g de carbón de paladio (20%) se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente hasta consumir la cantidad de hidrógeno teórica. Se separa por filtración, se evapora en vacío, el residuo se recibe en cloruro metilénico, se lava con solución 2N de sosa cáustica y con agua. El cloruro metilénico residual se recristaliza en éter de petróleo; se obtiene la 1-isopropil-3-metil-5-carboetoxi-pirazolo/3,4-b/7piridina cuyo p.f. es de 31-32°.
10. 36 g de este éster se disuelven en 300 ml de etanol y con 30 ml de solución 10 N de sosa cáustica se calienta durante 2 horas al baño María. La cantidad principal de etanol se separa por destilación en vacío, la solución alcalina acuosa se diluye
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335436
-17-

10



5. con agua y se acidifica con solución 2N de ácido clorhídrico. 30 g de la 1-isopropil-3-metil-5-carboxi-pirazolo[3,4-b]piridina así obtenida, cuyo p.f. es de 228-230° se hierven bajo reflujo durante 2 horas con 150 ml de cloruro de tionilo. Se evapora en vacío, el residuo se mezcla con tolueno y nuevamente se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 150 ml de tolueno. Bajo enfriamiento se introduce amoníaco gaseoso hasta la saturación. La substancia sólida incolora precipitada se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol-agua, con lo que se obtiene la 1-isopropil-3-metil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 218-220°.
- 10.

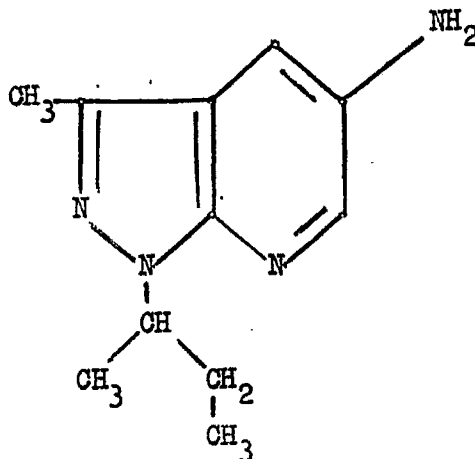
Ejemplo 2 -

15. A una solución enfriada a 0 - 5° de 20 g de hidróxido sódico en 160 ml de agua se agregan gota a gota 5,4 ml de bromo de manera que la temperatura se mantenga por debajo de los 5°. En el plazo de 30 minutos se mezcla agitando, a 0 - 5°, con
20. 23,2 g de 1-(sec.butilo)-3-metil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina. La solución de reacción se mantiene aún durante 30 minutos a esta temperatura, se calienta lentamente a 60-75° y se sigue agitando aún durante otros 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar
25. se ajusta con solución 2N de ácido clorhídrico a un pH de 6 y se extrae varias veces con éter. El residuo etérico oleoso se disuelve en solución 1N de ácido clorhídrico, se trata con carbón animal, se para por filtración, se alcaliniza con amoníaco y se extrae
30. con cloruro metilénico. El residuo se destila en alto

335436 -18-



vacío. La fracción oleosa que se obtiene a 145-150°/
0,3 mm Hg representa la 1-(sec.butilo)-3-metil-5-amino-
pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



5. La 1-(sec.butilo)-3-metil-5-carbamil-
pirazolo[3,4-b]piridina empleada como material de
partida se obtiene de la manera siguiente:
10. 180 g de 1-(sec.butilo)-3-metil-5-amino-
pirazol se calientan con 282 g de etoximetilen-malo-
nato de dietilo durante 45 minutos a 130° de manera
que el etanol que se forma se puede separar por des-
tilación. La mezcla de reacción se recoge directamen-
te en 700 ml de difenil éter y se hierve bajo reflujo
durante 30 minutos. Después de enfriar se mezcla con
1000 ml de éter y se extrae con solución 1N de sosa
cáustica fría como el hielo. Los extracto alcalinos
se acidifican con ácido acético, la substancia sólida
precipitada se separa por filtración en vacío, se la-
va con agua y se seca. Después de recristalizar en
éter de petróleo se obtiene la 1-(sec.butilo)-3-metil-

335436-19-



4-hidroxi-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina como cristales incoloros cuyo p.f. es de 71-72°.

5. 150 g de este éster se hierven con 800 ml de oxiclорuro fosfórico durante 4 horas bajo reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se mezcla con hielo, se extrae con cloruro metilénico y se lava con solución 2N de sosa cáustica y agua. El cloruro metilénico residual se recristaliza en pentano; se obtiene así la 1-(sec-butilo)-3-metil-4-cloro-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina como cristales incoloros cuyo p.f. es de 60°.
10. 100 g de este compuesto de cloro se disuelven en 700 ml de etanol absoluto y en presencia de 35 g de trietilamina y 3 g de carbón de paladio (10%) se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente hasta la recepción de cantidad de hidrógeno teórica. Se separa por filtración, se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloruro metilénico, se lava con solución 1N de sosa cáustica y agua y se evapora en vacío. La 1-(sec.butilo)-3-metil-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina en bruto obtenida como aceite se disuelve en 200 ml de etanol y se calienta con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica durante 3 horas al baño María. La cantidad principal de etanol se retira en vacío, la solución alcalina acuosa se diluye con agua y se acidifica con solución 2N de ácido clorhídrico. 65 g de la 1-(sec.butilo)-3-metil-5-carboxi-pirazolo[3,4-b]piridina así obtenida, del p.f. 159-160°, se hierven al reflujo durante 3 horas con 300 ml de cloruro de tionilo. Se evapora en vacío,
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335436 -20-



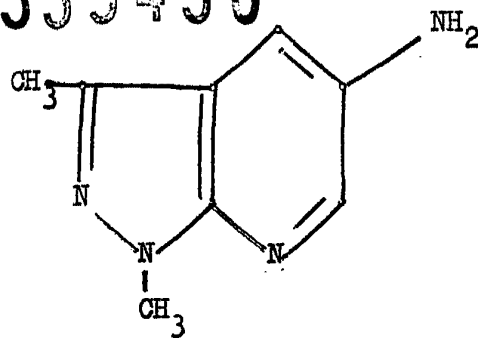
5. el residuo se mezcla con tolueno y nuevamente se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 300 ml de tolueno. Enfriando se introduce amoníaco gaseoso hasta la saturación. Se mezcla con éter de petróleo, se separa por filtración en vacío, se lava con agua y se seca en vacío. La 1-(sec.butilo)-3-metil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina así obtenida funde a 139-141°.

Ejemplo 3 -

10. A una solución enfriada a 0 - 5° de 40 g de hidróxido sódico en 320 ml de agua se agregan gota a gota 10,8 ml de bromo, de manera que la temperatura se mantenga por debajo de los 5°. Se introducen ahora en el plazo de 30 minutos a esta temperatura y bajo agitación 38 g de 1,3-dimetil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina, se agita aún durante 30 minutos a 0 - 5°, se calienta lentamente a 60-70° y la solución de reacción se mantiene durante una hora a esta temperatura. Después de enfriar se ajusta con solución 2N de ácido clorhídrico a un pH de 6 y se extrae varias veces con éter. El residuo oleoso se recoge en solución 2N de ácido clorhídrico, se trata con carbón animal, se separa por filtración, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con cloruro metilénico. El residuo se destila en alto vacío. Se obtiene así la 1,3-dimetil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula
- 15.
- 20.
- 25.



335436



que destila a 160° (0,5 mm) y funde a 83-85°.

La 1,3-dimetil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina descrita como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

5. 82 g de 1,3-dimetil-5-amino-pirazol se calientan con 16,5 g de etoximetilmalonato de dietilo durante 30 minutos a 110°. Se enfría, se mezcla con éter de petróleo y se obtiene el N-(1,3-dimetil-5-pirazolil)-amino-metilmalonato de dietilo del p.f. 89-90°.
10. 108 g de este compuesto se disuelven en 400 ml de difeniléter y se hierve al reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar se diluye con éter, se extrae con sosa cáustica fría como el hielo, las capas acuosas alcalinas se acidifican con ácido acético glacial y se extrae con cloruro metilénico. El cloruro metilénico residual se recristaliza en éster acético-éter de petróleo; se obtiene la 1,3-dimetil-4-hidroxi-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina como cristales ligeramente marrones cuyo p.f. es de 108-109°.
- 15.
- 20.

50 g de este compuesto se hierven con 400 ml de oxiclорuro de fósforo durante 4 horas bajo reflu-

335436 -22-



- jo. Entonces se evapora en vacío, el residuo se mezcla con hielo, se extrae con cloruro metilénico y se lava con solución 2N de sosa cáustica fría como el hielo y agua. El cloruro metilénico residual se recristaliza en éter de petróleo; se obtiene la 1,3-dimetil-4-cloro-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina cuyo p.f. es de 93-94°.
- 5.
- 45,4 g de este compuesto de cloro se disuelven en 500 ml de etanol absoluto y en presencia de 18,2 g de trietilamina y 1,5 g de carbón de paladio (10%) se hidrogena hasta consumirse la cantidad teórica de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Se separa por filtración, se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloruro metilénico, se lava con solución 1N de sosa cáustica y agua. El cloruro metilénico residual se recristaliza en éter de petróleo; se obtiene la 1,3-dimetil-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina cuyo p.f. es de 91-92°.
- 10.
- 15.
- 30 g de este éster se disuelven en 200 ml de etanol y con 20 ml de solución 10N de sosa cáustica se calienta durante 2 horas en el baño María. La cantidad principal de etanol se separa por destilación en vacío, la solución acuosa alcalina se diluye con agua y se acidifica con solución 2N de ácido clorhídrico. La substancia precipitada se seca; se obtiene así la 1,3-dimetil-5-carboxi-pirazolo[3,4-b]piridina cuyo p.f. es de 276-277°.
- 20.
- 25.
- 25 g de este ácido se hierven con 150 ml de cloruro tionílico durante dos horas bajo reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se mezcla con tolueno
- 30.

335436

-23-



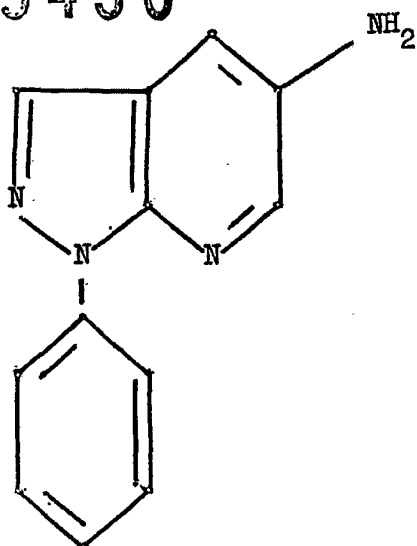
5. y nuevamente se evapora en vacío. En una solución de este cloruro de acilo en 150 ml de tolueno se introduce gas de amoníaco, bajo refrigeración, hasta la saturación. Se mezcla con éter de petróleo, se separa por filtración la sustancia sólida incolora y se lava ulteriormente con agua. De esta manera se obtiene la 1,3-dimetil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 237-239°.

Ejemplo 4 -

10. A una solución enfriada a 0-5° de 20 g de hidróxido sódico en 160 ml de agua se agregan gota a gota 5,4 ml de bromo, de manera que la temperatura se mantenga por debajo de los 5°. En el plazo de 30 minutos se mezcla en porciones, agitando, con 23,8 g de 1-fenil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina,
15. manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de los 5°. Seguidamente se calienta lentamente a 60-75°, se mantiene durante 45 minutos a esta temperatura y entonces se enfría, con ácido clorhídrico 2N se ajusta a un pH de 6 y se extrae con éter.
20. La solución etérea se trata con carbón animal, se separa por filtración y el residuo se destila en alto vacío. La 1-fenil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



335436



se obtiene a 195-200° (0,1 mm Hg) solidifica después de poco tiempo y funde a 82-84°.

La 1-fenil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina arriba mencionada como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

5.

159 g de 1-fenil-5-amino-pirazol y 216 g de etoximetilenmalonato de dietilo se mezclan bien y se calienta durante 30 minutos a 110°. Después de enfriar se mezcla con 400 ml de etanol y tanto éter de petróleo hasta que se presente una cristalización abundante.

10.

19 g del N-(1-fenil-5-pirazolil)-amino-metilen-malonato de dietilo así obtenido se disuelven en 180 ml de difenil éter y se hierve al reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar se mezcla con

15.

335436-25



- éter de petróleo, se separa por filtración y se recristaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo. La 1-fenil-4-hidroxi-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina así obtenida representa una substancia ligeramente marrón cuyo p.f. es de 148-150°.
- 5.
- 30 g de este compuesto se hierven bajo reflujo con 150 ml de oxiclорuro fosfórico durante 4 horas. Después de evaporar en vacío se recoge el residuo en cloruro metilénico, se agita con solución 2N de sosa cáustica fría como el hielo y agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo se recristaliza en éster acético-éter de petróleo; se obtiene así la 1-fenil-4-cloro-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 97-99°.
- 10.
- 15 g de este compuesto de cloro se disuelven en 500 ml de etanol absoluto y en presencia de 5,5 g de trietilamina y 0,5 g de carbón de paladio (10%) se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración, se evapora en vacío, el residuo se recoge el cloruro metilénico, se lava con solución 1N de sosa cáustica y ulteriormente con agua y el residuo se cristaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-fenil-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 125-127°.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 10 g de este éster se disuelven en 100 ml de etanol y con 100 ml de solución 1N de sosa cáustica se calienta durante 2 horas al baño María. La cantidad principal de etanol se separa por destilación

335436 -26-



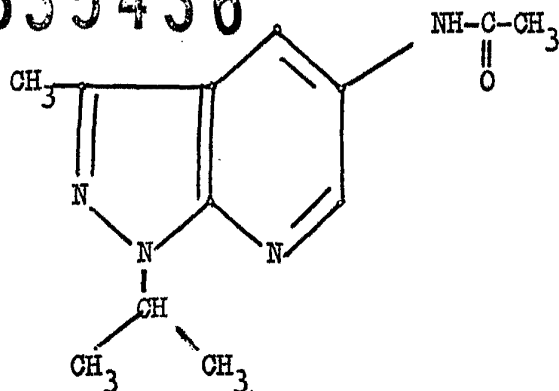
en vacío, la solución acuosa alcalina se separa por filtración, se acidifica con solución 2N de ácido clorhídrico y la precipitación sólida se filtra en vacío.

5. 88 g de la 1-fenil-5-carboxi-pirazolo- $\langle 3,4-b \rangle$ piridina obtenida de esta manera del p.f. 270-271^o se hierven con 300 ml de cloruro tióníico durante 3 horas bajo reflujo. Se evapora entonces en vacío, se mezcla con tolueno y nuevamente se evapora. En una solución del cloruro de acilo así obtenido en 300 ml de tolueno se introduce bajo refrigeración gas de amoníaco hasta la saturación. La sustancia precipitada se separa por filtración, se lava ulteriormente con agua y después de recristalizar en etanol se obtiene la 1-fenil-5-carbamil-pirazolo- $\langle 3,4-b \rangle$ piridina cuyo p.f. es de 230-231^o.
- 10.
- 15.

Ejemplo 5 -

20. 7 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo- $\langle 3,4-b \rangle$ piridina se mezclan con 30 ml de anhídrido acético y se deja reposar durante dos horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en éster acético-éter de petróleo. La 1-isopropil-3-metil-5-acetamino-pirazolo- $\langle 3,4-b \rangle$ piridina así obtenida, de fórmula

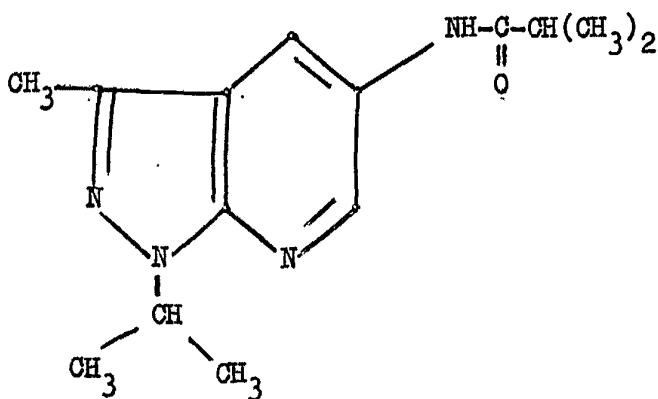
335436



funde a 133-135°.

Según el mismo método se obtiene mediante reacción con anhídrido isobutírico la 1-isopropil-3-metil-5-isobutirilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula

5.



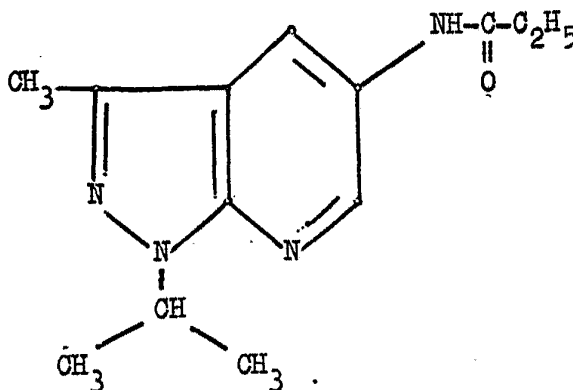
del p.f. 129-130°.

Con anhídrido propiónico se obtiene análogamente la 1-isopropil-3-metil-5-propionilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula

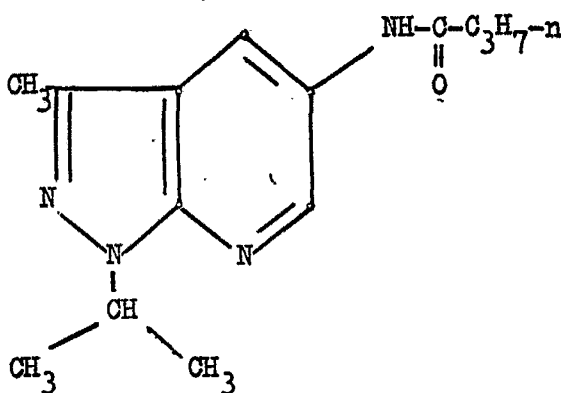
10.



335436



del p.f. 107-108^o. Con anhídrido del ácido n-butírico se obtiene análogamente la 1-isopropil-3-metil-5-n-butirilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



del p.f. 103-104^o.

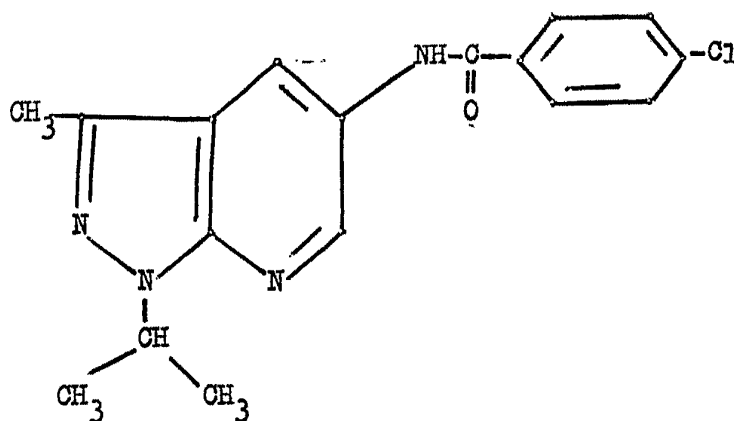
5.

Ejemplo 6 -

A una solución de 8 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina y 3,5 g de piridina en 200 ml de benceno se agrega agitando una solución de 8 g de cloruro p-clorobenzoílico en 20 ml de benceno. Se sigue agitando aún durante tres horas, se evapora entonces en vacío, el residuo se re-

10.

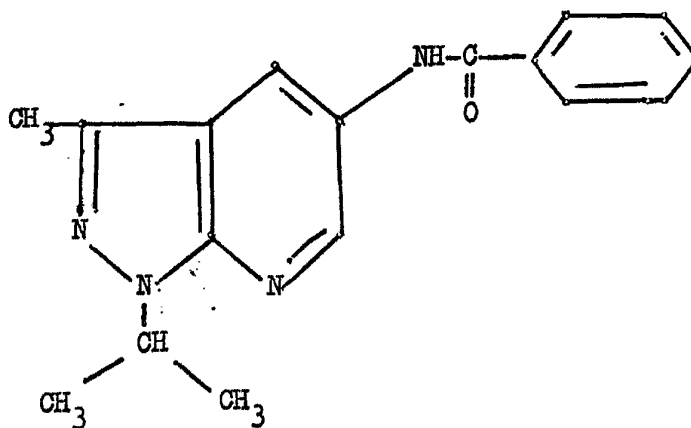
5. coge en cloruro metilénico y se agita con solución 2N de ácido clorhídrico y después con solución 2N de sosa cáustica. La solución cloruro metilénica lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio se evapora y el residuo se recristaliza en éster acético-éter de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-isopropil-3-metil-5-(p-cloro-benzamido)-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



en forma de cristales incoloros del p.f. 197-199^o.

10.

De 10 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina, 5 g de piridina y 6,8 g de cloruro benzóilico se obtiene análogamente la 1-isopropil-3-metil-5-benzamido-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



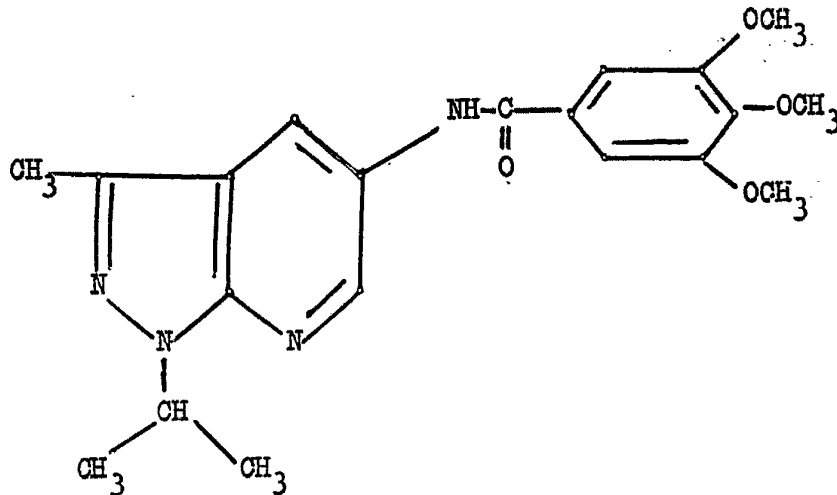


335436 -30-

10 ENE. 1957

cuyo p.f. es de 164-165°.

5. De 6 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina, 3 g de piridina y 8,8 g de cloruro 3,4,5-trimetoxi-benzoico se obtiene análogamente la 1-isopropil-3-metil-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzamido)-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



en forma de cristales incoloros del p.f. 194-196°.

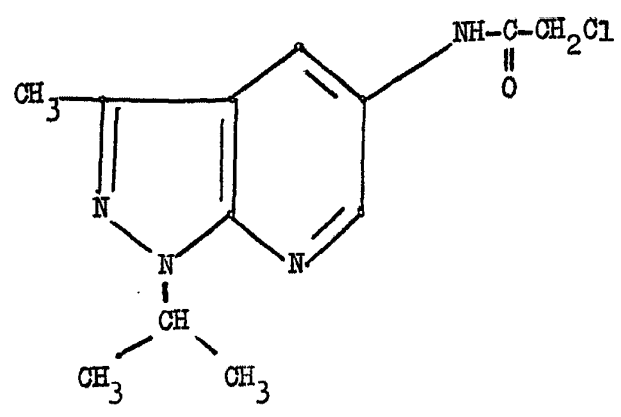
Ejemplo 7 -

10. A una solución enfriada a 10° de 10 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina y 4,5 g de piridina en 50 ml de dioxano se agregan agitando gota a gota una solución de 6,3 g de cloruro cloroacético en 20 ml de dioxano absoluto.
15. Se agita aún durante tres horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con agua de hielo y los cristales precipitados se separan. Recristalizando en éster acético-éter de petróleo se obtiene la 1-isopropilo-3-metil-5-cloroacetamino-pirazolo[3,4-b]piridi-

10 ENE. 1950

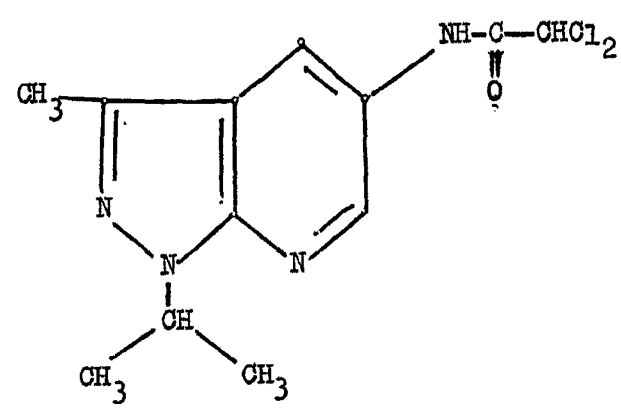
na de fórmula

335436



en forma de cristales incoloros del p.f. 136-137°.

5. Partiendo de 10 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina, 4,5 g de piridina y 8 g de cloruro dicloroacético se obtiene según el mismo procedimiento la 1-isopropil-3-metil-5-dicloroacetamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



en forma de cristales incoloros cuyo p.f. es de 149-150°.

10. Ejemplo 8 -

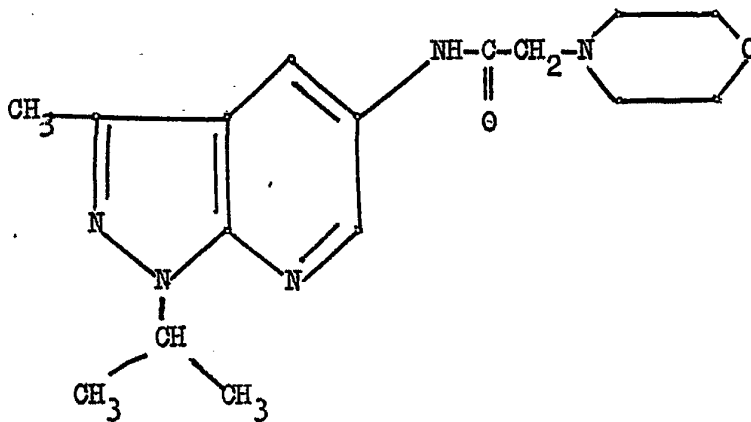
Una solución de 11,7 g de 1-isopropil-3-

335436 -32-

10 ENERO



5. metil-5-cloroacetamino-pirazolo[3,4-b]piridina y 7,5 g de morfolina en 100 ml de tolueno se hierve durante 10 horas al reflujo bajo agitación. Después de enfriar se extrae con solución 2N de ácido clorhídrico, los extractos ácido clorhídricos se ponen alcalinos con solución de amoníaco fría como el hielo y se extrae con éster acético. La capa etérea lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio dá al evaporar un residuo sólido que recristalizado en éster acético-éter de petróleo dá la 1-isopropil-3-metil-5-(α -morfolino-acetamino)-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula
- 10.



cuyo p.f. es de 156-157^o.

15. El hidrocloreuro funde a 209-211^o bajo descomposición.

Ejemplo 9 -

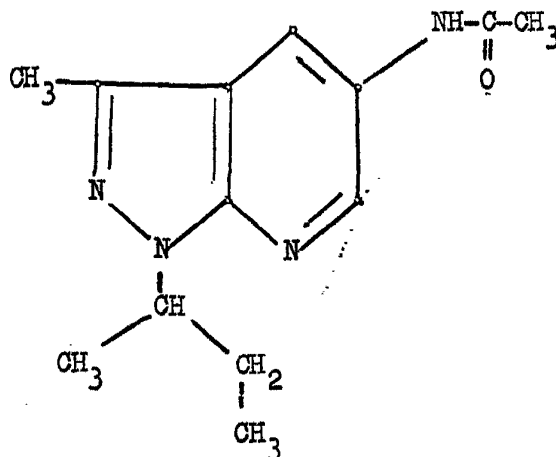
20. 8 g de 1-(sec.butilo)-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina se mezclan con 20 ml de anhídrido acético, con lo cual se presenta calentamiento. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se evapora en vacío, el residuo

335436 -33-



se frota con agua y los cristales obtenidos se separan por filtración. Recristalizado de cloruro metilénico-éter de petróleo se obtiene la 1-(2-sec.butilo)-3-metil-5-acetamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula

5.



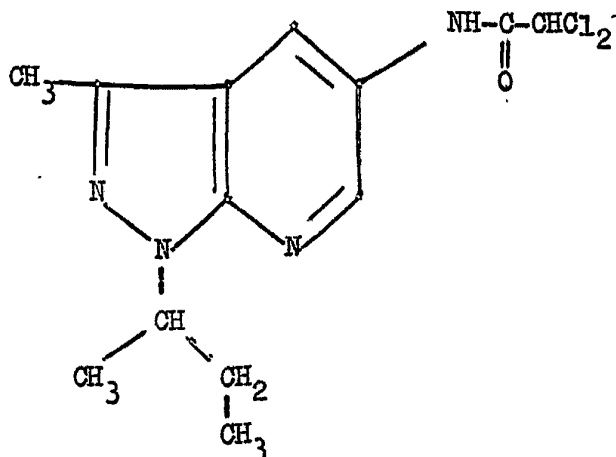
cuyo p.f. es de 92-94°.

Ejemplo 10 -

10. A una solución enfriada a 10° de 10 g de 1-(sec.butilo)-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina y 4,5 g de piridina en 50 ml de dioxano absoluto se agrega agitando, gota a gota, una solución de cloruro dicloroacetílico en 20 ml de dioxano absoluto. Se agita aún durante tres horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con agua de
15. hielo y los cristales precipitados se filtran. Recristalizando en éter de petróleo se obtiene la 1-(sec.butilo)-3-metil-5-dicloroacetamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



335436



como cristales del p.f. 108-110°.

Ejemplo 11 -

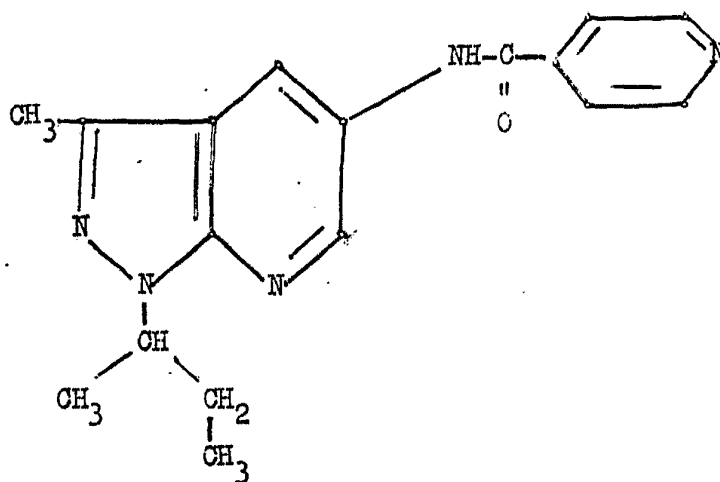
5. A una suspensión de 6,15 g de ácido isonicotínico en 125 ml de cloruro metilénico se agregan 5,05 g de trietilamina, se enfría a 0-5° y agitando se mezcla en el plazo de 20 minutos con una solución de 6 g de cloroformiato de etilo en 10 ml de cloruro metilénico cuidando de que la temperatura se mantenga entre 0° y 5°. Agitase aún durante 30 minutos a esta temperatura, se agrega entonces gota a gota una solución de 10,2 g de 1-(sec. butilo)-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina en 20 ml de cloruro metilénico y se deja reposar durante la noche. Se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se trata con ácido clorhídrico etanólico y éter, el hidrocloreuro precipitado se separa por filtración y se recoge en agua. Se filtra de las partes insolubles; el filtrado acuoso se al-
- 10.
- 15.

335436-35-



caliniza con amoniaco y se extrae con cloruro metilénico. El cloruro metilénico residual oleoso solidifica después de un cierto tiempo y se recristaliza en benceno con lo cual se obtiene la 1-(sec. butilo)-3-metil-5-isonicotinoilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula

5.



del p.f.164-166^o.

Ejemplo 12 -

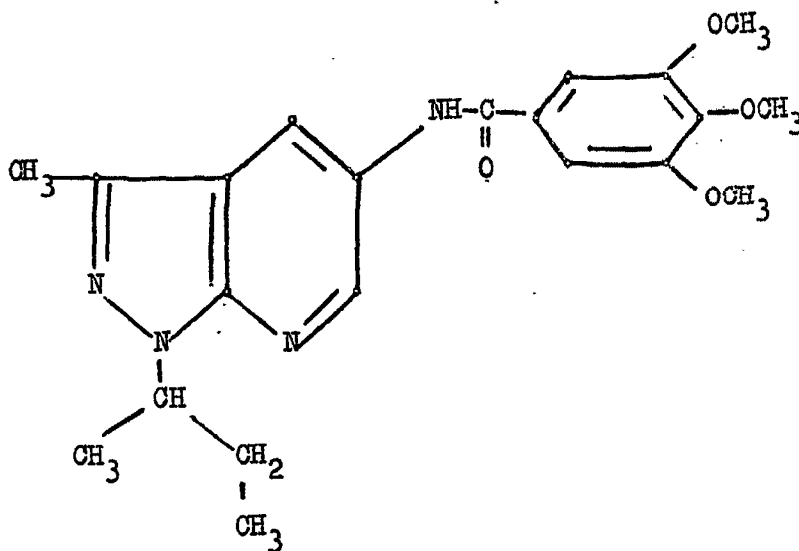
10.

A una solución de 6 g de 1-(sec.butilo)-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina y 3 g de piridina en 200 ml de dioxano absoluto se agregan agitando, gota a gota, 8,8 g de cloruro 3,4,5-trimetoxi-benzoílico, disueltos en 50 ml de dioxano absoluto. Se agita aún durante 6 horas a temperatura ambiente, se mezcla con agua de hielo y los cristales precipitados se filtran. Después de recristalizar en etanol-agua se obtiene la 1-(sec.butilo)-3-metil-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzamido)-pirazolo[3,4-b]pi-

15.

335436

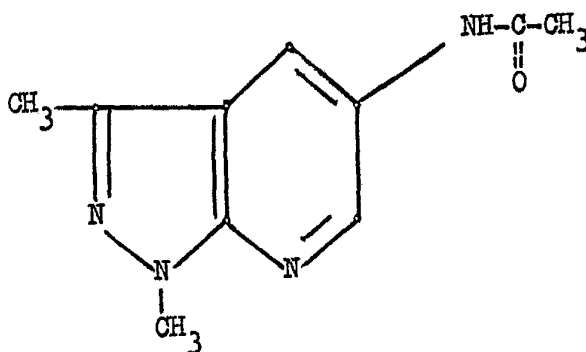
ridina de fórmula



como cristales incoloros del p.f. 176-177°.

Ejemplo 13 -

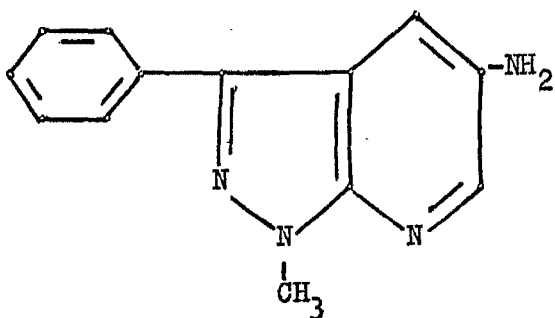
5. 2,7 g de 1,3-dimetil-5-amino-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina se disuelven en 10 ml de anhídrido acético y a temperatura ambiente se deja reposar durante 2 horas. Se mezcla entonces con éter, los cristales se filtran y se recrystalizan en benceno-éter de petróleo. Se obtiene de esta manera la 1,3-dimetil-5-acetamino-pirazolo $\overline{[3,4-b]}$ piridina de fórmula
10.
mula



como cristales incoloros del p.f. 152-153°.

Ejemplo 14 -

5. A una solución enfriada a 0 - 5° de 28 g de sosa cáustica en 220 ml de agua se agregan agitando, gota a gota, 7,4 ml de bromo en el plazo de 15 minutos. Se mezcla entonces en porciones con 35,3 g de 1-metil-3-fenil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina, de manera que la temperatura se mantenga entre 0 - 5°. Después de haber agitado la solución de reacción durante 45 minutos a esta temperatura se calienta en el plazo de 45 minutos a 75° y se mantiene a esta temperatura durante otros 45 minutos. Después de enfriar y dejar reposar durante 15 horas se filtra en vacío la substancia precipitada, se seca y se recristaliza en éter. Se obtiene así la 1-metil-3-fenil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula
- 10.
- 15.



del p.f. 95-96°.

- La 1-metil-3-fenil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina empleada como material de partida se obtiene de la manera siguiente:
- 20.

Una solución de 80 g de benzoilacetonil-

335436⁸



- trilo y 26 g de metil hidracina en 800 ml de etanol abs. se hierve durante 10 horas bajo reflujo. Se evapora entonces en vacío y el residuo se recrystaliza en etanol-éter de petróleo con lo cual se obtiene la 1-metil-3-fenil-5-amino-pirazol del p.f. 130-131°. 50 g de esta substancia se calientan con 67 g de etoximetil-malonato de dietilo durante 30 minutos a 120° destilándose etanol. Se enfría, la masa de reacción se recoge en cloruro metilénico y se esterifica con éter de petróleo. Al enfriar se presenta cristalización y después de filtrar se obtiene el N-(1-metil-3-fenil-pirazolil-5)-amino-metilenmalonato de dietilo del p. f. 98-100°. 40 g de este compuesto se hierven bajo reflujo durante 15 minutos en 150 ml de éter difenílico. Después de enfriar se mezcla con éter de petróleo y la substancia sólida precipitada se filtra. Recrystalizando en etanol-éter de petróleo se obtiene la 1-metil-3-fenil-4-hidroxi-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 133-135°. 81 g de esta substancia se hierven al reflujo durante 4 horas con 500 ml de oxiclорuro fosfórico.
- Después de haberse retirado en vacío la cantidad principal de oxiclорuro fosfórico se mezcla con hielo, se agrega cloruro metilénico y cuidadosamente se alcaliniza con sosa cáustica. La capa cloruro metilénico se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se recrystaliza en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así la 1-metil-3-fenil-4-cloro-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina cuyo p.f. es de 130-132°.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



335436 -39-

- Una solución de 76,5 g de este compuesto y 24,9 g de trietilamina en 2000 ml de etanol absoluto se termina de hidrogenar en presencia de 3 g de carbón de paladio (10%) a temperatura ambiente y presión normal.
5. Después se calienta en el baño María, se filtra en caliente del catalizador y se evapora en vacío. El residuo sólido se recoge en cloruro metilénico, se agita con sosa cáustica y después con agua. Después de evaporar la solución cloruro metilénica
10. se recristaliza el residuo en alcohol y se obtiene la 1-metil-3-fenil-5-carboetoxi-pirazolo[3,4-b]piridina del p.f. 121-123°. Una solución de 62 g de este éster en 300 ml de etanol se hierve con 50 ml de solución 10N de sosa cáustica y 300 ml de agua en el
15. baño María durante 2 horas bajo reflujo. Después se evapora la mayor parte del etanol, se acidifica con solución 2N de ácido clorhídrico acuoso y el ácido sólido precipitado cuyo p.f. es de 254-255° se separa por filtración. Mediante recristalización en dimetilformamida sube el p.f. a 259-260°.
- 20.
- 51,5 g de la 1-metil-3-fenil-5-carboxi-pirazolo[3,4-b]piridina así obtenida se hierven bajo reflujo durante 3 horas con 500 ml de cloruro tionílico. Se evapora entonces en vacío, el residuo se
25. mezcla con 250 ml de tolueno y nuevamente se evapora. El residuo se recoge en 850 ml de tolueno y agitando se introduce una corriente de amoníaco seco. Terminada la recepción de amoníaco se filtran en vacío la substancia precipitada y el cloruro amónico. Se
30. disuelve en 150 ml de dimetilformamida bajo calor, se

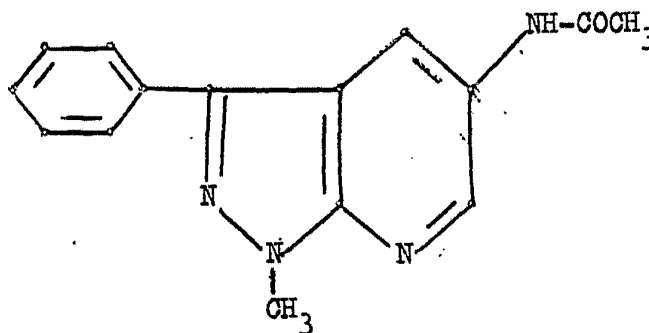
335436-40-



mezcla con 300 ml de agua y por filtración se separa el 1-metil-3-fenil-5-carbamil-pirazolo[3,4-b]piridina precipitada del p.f. 232-233°.

Ejemplo 15 -

5. 3 g de 1-metil-3-fenil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina se mezclan con 20 ml de anhídrido acético con lo cual la substancia se disuelve bajo calentamiento. Después de 20 minutos se agrega éter de petróleo y por filtración se separa la substancia sólida precipitada. Mediante recristalización en cloruro metilénico-éter de petróleo se obtiene la 1-metil-3-fenil-5-acetilamino-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula
- 10.



en forma de cristales blancos que funden a 179-180°.

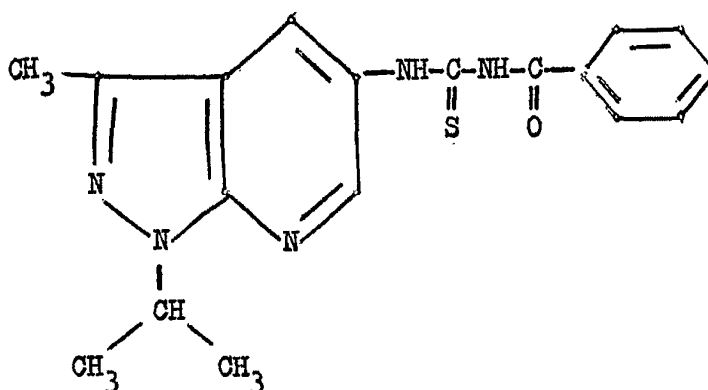
15. Ejemplo 16 -A

- A 150 ml de acetona y 8,5 g de rodanuro amónico se agregan agitando, gota a gota, 14 g de cloruro benzóico y la mezcla se hierve durante 5 minutos bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla gota a gota con una solución de 19 g de 1-isopropil-3-metil-5-amino-pirazolo[3,4-b]piridina en 50 ml de acetona. Se hierve aún durante 20 minutos bajo re-
- 20.

335436-41-



5. flujo, se enfría, la solución se vierte en hielo y los cristales precipitados se separan por filtración. Después de recristalización en etanol se obtiene la 1-isopropil-3-metil-5- N' -benzoil-tiocarbamoil-amino- N -pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula



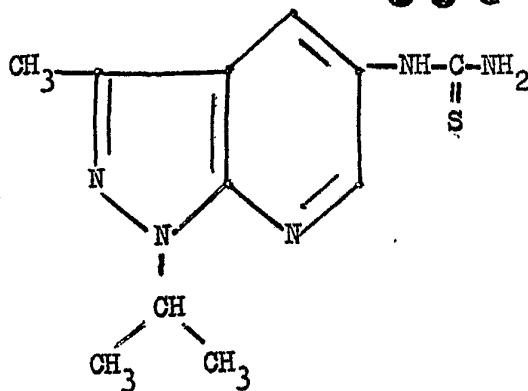
cuyo p.f. es de 133-135^a.

Ejemplo 17 -

10. 17 g de 1-isopropil-3-metil-5- N' -benzoil-tiocarbamoil- N -pirazolo[3,4-b]piridina se hierven con 85 ml de solución acuosa al 10% de sosa cáustica durante 5 minutos bajo reflujo. Se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2 y con amoniaco se vuelve a poner ligeramente alcalino, con lo cual se precipitan abundantes cristales.
15. Después de recristalizar en etanol se obtiene la 1-isopropil-3-metil-5-tiocarbamoil-pirazolo[3,4-b]piridina de fórmula

10 ENE. 1967

335436



como cristales incoloros cuyo p.f. es de 198-200°.

N O T A

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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 5-A-PIRAZOLO/3,4-b/PIRIDINAS INSUSTITUIDAS EN LA POSICION 4"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
 - 10.
 - 15.
- 1ª - Procedimiento para la obtención de 5-A-pirazolo/3,4-b/ piridinas insustituídas en la posición 4, en las cuales A significa un radical amino libre o acilado, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo/3,4-b/ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa un resto transformable en un ra-

dical amino A libre o acilado, Y se transforma en un radical amino libre o acilado y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los materiales finales, los sustituyentes se disocian o se modifican y, si se desea, los racematos en caso dado obtenidos se disocian y/o las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres obtenidas en sus sales.

5.
10. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical isocianato, este se transforma mediante saponificación y descarboxilización en el radical amino libre.

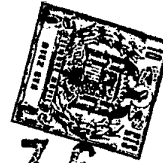
15. 3ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical isocianato, este se transforma mediante reacción con un ácido carboxílico o un compuesto de Grignard en el correspondiente radical acilamino.

20. 4ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical isocianato este se transforma mediante tratamiento con alcoholes en un radical carboxiamínico esterificado.

25. 5ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en

30.

-44-335436



la cual Y significa el radical isocianato, éste se transforma mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria en un radical carbamiloamínico.

5. 6^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo- $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa un radical carboxilo libre se hace reaccionar con ácido hidrazoico en presencia de ácidos.
10. 7^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo $\overline{[3,4-b]}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical carboxilo libre se hace reaccionar con ácido hidrazoico en presencia de ácido sulfúrico concentrado.
15. 8^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 2^a y 6^a, caracterizado porque se N-acilan los compuestos obtenidos con radical amino libre.
20. 9^a - Procedimiento, según la reivindicación 8^a, caracterizado porque se N-acila mediante reacción con haluros de ácido o anhídridos.
25. 10^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 3^a, 4^a y 5^a, caracterizado porque los compuestos obtenidos en los cuales A significa un radical acilamino ó N-acilcarbamoil- ó -tiocarbamoilamino se hidrolizan a los compuestos amino libres o bien a los compuestos carbamoil- ó bien tiocarbamoil-amino libres.
- 30.



335436 -45-

5. 11^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 3-5 y 10^a, caracterizado porque los compuestos obtenidos, que contienen un radical amino sustituido por un resto de ácido carboxílico, se hidrolizan a los compuestos amino libres.
10. 12^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a, 3^a, 8^a y 9^a, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los cuales el resto acilo está sustituido por un radical intercambiable por un radical amino, este se intercambia por un radical amino.
15. 13^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 3^a, 8^a, 9^a y 12^a, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los cuales el resto acilo está sustituido por un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, este se intercambia por un radical amino.
20. 14^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque en los compuestos que en la posición 1 muestran un resto hidrogenolíticamente dissociable, este se disocia por hidrogenólisis.
25. 15^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque 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 un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o en caso dado se emplea en forma de una sal.
- 30.

335436 -46-



10 ENE. 1967

5. 16ª - Procedimiento, según la reivindicación 15ª, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo- $\overline{3,4-b}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical carbámico, se hace reaccionar con solución alcalina de hipohalogenito.

10. 17ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 15ª y 16ª, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo $\overline{3,4-b}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa el radical carbamilo, se hace reaccionar con solución de hipobromito ó -clorito sódicos.

15. 18ª - Procedimiento, según la reivindicación 15ª, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo- $\overline{3,4-b}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa un ácido hidroxámico acilado se calienta en solución alcalina.

20. 19ª - Procedimiento, según la reivindicación 15ª, caracterizado porque en una 5-Y-pirazolo- $\overline{3,4-b}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa la agrupación azida ácido, esta se transforma según la disociación de Curtius directamente en el radical amino.

25. 20ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 15 y 19, caracterizado porque una 5-Y-pirazolo $\overline{3,4-b}$ piridina insustituída en la posición 4, en la cual Y significa una agrupación de azida de ácido se calienta en medio acuoso, ácido o alcalino.

30. 21ª - Procedimiento para la obtención de 5-A-pirazolo $\overline{3,4-b}$ piridinas insustituídas en la

335436

-47-



1967

posición 4, tal y como queda subst... nte des-
crito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de cuarenta y siete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 ENE. 1967

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. F. Hernández Ruiz