

P.- 47.097

833, 673-S



388250

388250

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>B</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 909 Third Avenue, Nueva York, N.Y. Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO PIRAZOLOPIRIDINCARBOXILICO".
(Clase Internacional C07c).

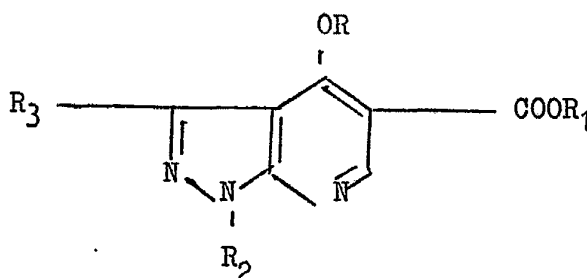
388250

73 FEB 1953



Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de ácido pirazolopiridincarboxílico, derivados de los mismos e intermediarios para los mismos. Los nuevos compuestos tienen la fórmula estructural

5 (1)



10

En la fórmula I, R representa alquilo recto o ramificado de hasta 12 carbonos, preferiblemente alquilo inferior o fenilalquilo inferior, R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior, R₂ representa alquilo inferior, alquilfenilo inferior, alquilfenilo inferior sustituido, o alquilcicloalquilo inferior, y R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenilo sustituido.

15

20

Los grupos alquilo inferior representados por los símbolos son grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de hasta 7 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo y similares.

25

Los grupos alquilo inferiores similares son parte de los sustituyentes fenilalquilo inferior y cicloalquilalquilo inferior. Los grupos fenilo sustituidos incluyen anillos fenilo que llevan uno o dos sustituyentes, v.gr. R₄, R₅-fenilo, en donde R₄ y R₅ cada uno es halógeno, especialmente cloro o bromo, alquilo inferior o alcoxi in-

30

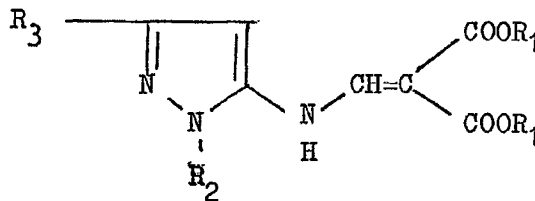


ferior. De esta manera se incluyen fenilo, clorofenilo, v.gr. o-, m- o p-clorofenilo, bromofenilo, v.gr. o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-tolilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, bencilo fenetilo, o-, m- o p-clorofenilo, 3,5-diclorobencilo, p-metoxifenilo y similares.

Los grupos cicloalquilo son cicloalifáticos que tienen de tres a siete carbonos, v.gr. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquellos en donde R es alquilo inferior, especialmente etilo, R₁ es hidrógeno alquilo inferior, especialmente etilo, R₂ es etilo o bencilo, especialmente el primero, y R₃ es hidrógeno.

Los intermediarios a partir de los cuales se forman los compuestos de la fórmula I, tienen la fórmula la II



Los símbolos R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes, excepto que R₁ no puede ser hidrógeno.

En la producción de los nuevos compuestos de la fórmula I, la ciclización de un compuesto de la fórmula II, produce un producto de la fórmula I, en donde R es hidrógeno, y R₁, R₂ y R₃ corresponden respectivamente a R₁, R₂ y R₃ del material de partida. Esta reacción se lle

388250

137



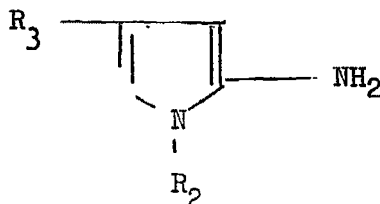
va a cabo calentando el éster del ácido 5-pirazolil-amino-
-metilénmalónico de la fórmula II en un solvente orgánico
inerte tal como éter difenílico a una temperatura de apro
ximadamente 230 a 260°, durante varias horas, mientras se
5 separa v.gr. mediante destilación el alcohol R₁ -OH. El
producto se separa después del solvente v.gr. mediante des
tilación fraccionada.

El ácido libre, esto es, R₁ es hidrógeno,
puede obtenerse a partir del éster obtenido según se des-
10 cribió antes mediante hidrólisis, v.gr. tratamiento con
solución acuosa de hidróxido de sodio.

Después los productos de la fórmula I, en
donde R es alquilo inferior, o alquilfenilo inferior, se
producen a partir de aquellos en donde R es hidrógeno, me-
15 diante alquilación v.gr. tratamiento del último con un
agente de alquilación tal como un halogenuro de alquilo o
halogenuro de aralquilo, como yoduro de etilo o bromuro
de bencilo, en un solvente orgánico inerte tal como dime-
tilformamida en presencia de un carbonato de metal alcali-
20 no tal como carbonato de potasio.

Los intermediarios de la fórmula II, se pro-
ducen mediante la reacción de un 5-aminopirazol de la fór-
mula
(III)

25

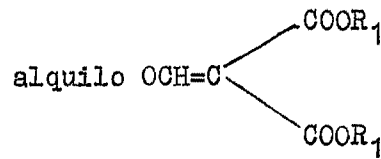


30

con un éster de ácido alcoximetilenmalónico de la fórmula
(IV)



5



10

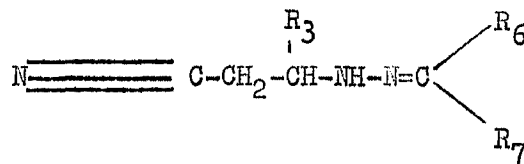
v.gr. éster dietílico de ácido etoximetilenmalónico o similar. Esto puede efectuarse calentando los reactivos a una temperatura del orden de 120°C. durante varias horas.

15

Los 5-aminopirazoles de la fórmula III, se producen según se describió en la patente Británica Nº. 1,057,740, publicada el 8 de febrero de 1967, mediante el cierre de anillo de un aldehído o cetona de hidrazona de la fórmula

(V)

20



25

en donde R₃ es igual a como se definió previamente, y R₆ y R₇ cada uno es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o alquilfenilo inferior. La ciclización se efectúa calentando a una temperatura de aproximadamente 90° a 120°C. en un solvente líquido inerte, v.gr. un alcohol como metanol, etanol, butanol o similares, preferiblemente en presencia de un catalizador, v.gr. alcoholatos como alcoholatos de metal alcalino, particularmente butilatos tales como butilato de sodio.

30

388250

13 FEB 1950



Los ésteres de ácido alcoximetilenmalónico de la fórmula IV son compuestos conocidos y se producen como éster dietílico de ácido etoximetilenmalónico [Síntesis Orgánica 28, 60-2 (1948)]7.

5 Las bases de la fórmula I forman sales mediante reacción con cantidades equivalentes de los ácidos orgánicos e inorgánicos comunes. Dichas sales incluyen los halogenhidratos, vgr. bromhidrato, clorhidrato, sul-
10 fato, nitrato, fosfato, acetato, citrato, oxalato, tartrato, malato, succinato, benzoato, ascorbato, alcansulfonato, v.gr. metansulfonato, arilsulfonato, v.gr. bencensulfonato, toluensulfonato, etc. Es frecuentemente conveniente purificar o aislar el producto formando una sal insoluble. La base puede obtenerse mediante neutralización y for-
15 marse después otra sal mediante tratamiento con el ácido apropiado.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes antimicrobianos v.gr. para combatir infecciones debidas a organismos tales como *Trichomonas vaginalis*,
20 *Staphylococcus aureus* o *Trychophyton mentagrophytes*. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente a varias especies mamíferas, v.gr. a ratones en una cantidad de aproximadamente 5 a 25 mg./kg/día, preferiblemente en dosis divididas de 2 a 4, en cualquiera de las formas de dosis orales
25 convencionales, o tópicamente en lociones o cremas en cantidades equivalentes. Pueden utilizarse como desinfectantes superficiales. Puede dispersarse aproximadamente de 0.01 a 1.0% en peso de cualquiera de estas sustancias en un líquido o sólido inerte tal como agua, o aplicarse
30 como un polvo o aspersión, o incorporarse en un jabón u



otro agente de limpieza tal como una composición detergen-
te sólida o líquida. La última puede utilizarse, por ejem-
plo, en la limpieza general, en la limpieza de establos o
lecherías, en el manejo de alimentos o en el equipo de pro-
cesado de alimentos.

Los nuevos compuestos de esta invención son
depresores del sistema nervioso central y pueden utilizar-
se como tranquilizantes para el alivio de estados de an-
siedad y tensión, por ejemplo en ratones, ratas, perros
y otras especies mamíferas, en la misma forma que el clor-
diazepóxido. Para este propósito estos compuestos pueden
incorporarse en forma de dosis convencionales tales como
tabletas, cápsulas, inyectables o similares, junto con el
material portador necesario, excipiente, lubricante, tam-
pón o similar, para administración oral o parenteral en
dosis individuales o divididas de aproximadamente 1 a 50
mg./kg./día, preferiblemente de aproximadamente 2 a 15
mg/kg, de 2 a 4 veces al día.

Los nuevos compuestos también incrementan
la concentración intracelular de monofosfato de adenosina-3',5'-cíclica, y de esta manera, mediante la adminis-
tración de aproximadamente 1 a 100 mg/kg./día, preferible-
mente de aproximadamente 10 a 50 mg/kg. en dosis indivi-
duales o de dos a cuatro dosis divididas, en formas de
dosis orales o parenterales usuales, tales como aquellas
descritas anteriormente, pueden ser utilizadas para ali-
viar los síntomas de asma.

Los compuestos son también útiles como in-
termediarios. Aquellos compuestos de la fórmula I, en
donde R₁ forma un grupo éster pueden convertirse con hi-

388250

13 FEB 1953



drato de hidrazina a hidrazinas 4-substituídas que pueden utilizarse en la misma forma que antes.

Los intermediarios de la fórmula II, tienen actividad descendente del azúcar en la sangre y pueden administrarse oralmente a mamíferos, v.gr. conejos, a niveles de aproximadamente 10 a 250 mg/día en las formas que se discutieron anteriormente para los depresores del sistema nervioso central.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están en la escala centígrada.

EJEMPLO 1

a) Ester dietílico de ácido $\left\{ \left[(1\text{-etil-5-pirazolil})\text{amino} \right] \text{metilen} \right\}$ malónico

Se calientan a 120° (temperatura de baño) durante 2 horas con agitación 245 g. de 1-etil-5-aminopirazol (2.2 moles) y 476 g. de éster dietílico de ácido etoximetilenmalónico (2.2 moles). El etanol formado mediante esta reacción se separa por medio de un aspirador de agua. Después la destilación al vacío (p.e. 0.1 154-160°) produce 520 g. (84% del teórico) de un aceite de cristalización rápida de éster dietílico de ácido $\left\{ \left[(1\text{-etil-5-pirazolil})\text{amino} \right] \text{metilen} \right\}$ malónico, p.f. 50-53°.

El compuesto se recristaliza en n-hexano, p.f. 55-57°.

La sal clorhidrato se forma tratando el producto anterior con solución etanólica de ácido clorhídrico.



b) Ester etílico de, y ácido 1-etil-4-hidroxi-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico

Se disuelven 253 g. de éster dietílico de ácido { $\left[(1\text{-etil-5-pirazolil})\text{amino} \overline{\text{metilen}} \right]$ malónico (0.9 moles), en 770 g. de éter difenílico. La mezcla de reacción se calienta a 235-250° (temperatura de baño) y se deja reaccionar a esta temperatura durante 1-2 horas, mientras que el etanol resultante se destila continuamente. La última cantidad de alcohol se separa por medio de un aspirador de agua. El éter difenílico se separa mediante destilación con una columna de fraccionación al vacío. El éster etílico del ácido 1-etil-4-hidroxi-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico se obtiene a un p.e. 0.05 de 115-120°, rendimiento 195 g. = 92% del teórico, p.f. 85-87°. El compuesto se recristaliza en benceno (90-100°), p.f. 87-89°. La hidrólisis de este producto con solución acuosa de hidróxido de sodio, produce ácido 1-etil-4-hidroxi-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico, p.f. 201-202°.

c) Ester etílico de, y ácido 4-etoxi-1-etil-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico

En una solución de 259 g. (1.1 moles) de éster de ácido 1-etil-4-hidroxi-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico en 1700 ml. de dimetilformamida, se introducen 400 g. de carbonato de potasio-pulverizado, y 300 g. de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 7 horas a 65°, y se filtra bajo succión mientras está caliente, a partir del carbonato de potasio en exceso. Por reposo toda la noche, cristalizan 165 g. de éster etílico de ácido 1-etil-4-etoxi-1H-pirazolo-3,4-b-piridin-5-carboxílico.

388250

13 FEB 1971



din-5-carboxílico en la solución, p.f. 112-115°. Después de la evaporación del licor madre, se obtienen 80 g. adicionales. El rendimiento total asciende a 85% del teórico. El compuesto se recristaliza en benceno (90-100°), p.f. 113-115°.

Mediante hidrólisis de este producto como en la parte b, se obtiene ácido 4-etoxi-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p.f. 198-199°.

EJEMPLO 2:

10 a) Ester etílico de, y ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

Empleando una cantidad equivalente de 1-bencil-5-aminopirazol por el 1-etil-5-aminopirazol en el procedimiento del ejemplo 1, se obtienen éster etílico del ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p.f. 117-119°, y ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p.f. 197-198°.

15 b) Ester etílico de, y ácido 1-bencil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico





20 Mediante tratamiento del éster etílico del ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico con yoduro de etilo de conformidad con el procedimiento del ejemplo 1c), se obtiene éster etílico de ácido 1-bencil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p.f. 94-96°. Después mediante hidrólisis como en el ejemplo 1b, se obtiene el ácido libre, p.f. 181-182°.

25 Empleando el 5-aminopirazol con los sustituyentes indicados en la primera columna a continuación en lugar del 1-etil-5-aminopirazol de conformidad con el procedimiento del ejemplo 1a y 1b, y después alquilando

30



con yoduro de etilo, bromuro de bencilo u otro halogenuro de R, como en el ejemplo 1c, se obtienen los ésteres y los ácidos 1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxílicos de la fórmula I con los substituyentes indicados en la segunda columna:

Ejemplo	5-aminipirazolo			Pirazolopiridina			
	R_2	R_3	R	R_1	R_2	R_3	
10	3	$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	CH_3
	4	 - CH_2	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	 - CH_2	CH_3
15	5	 - CH_2	H	C_2H_5	C_2H_5	 - CH_2	H
	6	C_3H_7	H	C_3H_7	H	C_3H_7	H
	7	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H	C_2H_5	C_2H_5	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H
	8	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H	C_2H_5	H	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H
20	9	$\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$	CH_3
	10	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
	11	C_3H_7	C_6H_5	C_2H_5	C_2H_5	C_3H_7	C_6H_5
	12	C_2H_5	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_2H_5	C_2H_5	H
25	13	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	C_2H_5	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5
	14	C_2H_5	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	C_2H_5	C_2H_5	H
	15	C_2H_5	H	C_4H_9	C_4H_9	C_2H_5	H
	16	C_2H_5	H	C_4H_9	H	C_2H_5	H
	17	C_2H_5	H	C_4H_9	C_2H_5	C_2H_5	H
30	18	C_2H_5	H	C_9H_{19}	C_2H_5	C_2H_5	H

388250

13 FEB



19	C_2H_5	H	C_9H_{19}	$C_9H_{19}C_2H_5$	H
20	CH_3	H	C_2H_5	$C_2H_5 CH_3$	H
21	$CH(CH_3)_2$	H	C_2H_5	$C_2H_5 CH(CH_3)_2$	H

5

10

REIVINDICACIONES

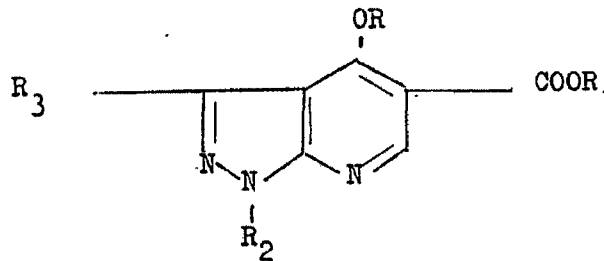
15

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

20

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula

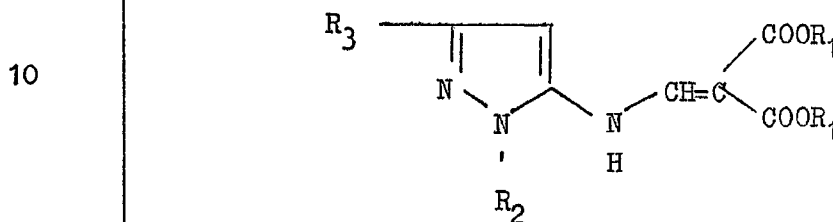
25



10/2



en donde R es un radical alifático de C_1-C_{12} o alquilfenilo inferior; R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior; R_2 es alquilo inferior, alquilfenilo inferior, alquilfenilo inferior substituído o alquilcicloalquilo inferior; y R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenilo substituído, caracterizado por ciclizar un compuesto reactivo de la fórmula



en donde R_1 , R_2 y R_3 son según se definió previamente, excepto que R_1 no puede ser hidrógeno, y recuperar el producto formado.

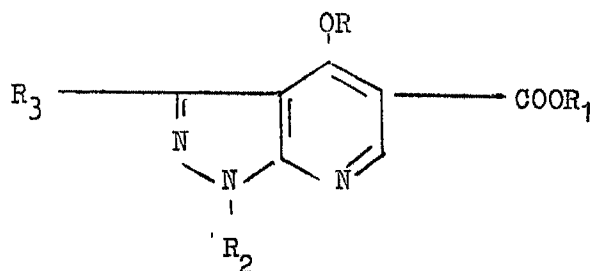
2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha ciclización se efectúa calentando el éster del ácido 5-pirazolil-aminometilen-malónico de dicho compuesto reactivo en un solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente 230° a aproximadamente 260° , y separando el alcohol $R_1 - OH$ de la mezcla de reacción.

3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizar dicho producto y recuperar el producto de hidrólisis formado.

4.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, en donde R en dicho producto formado es alquilo inferior o alquilfenilo inferior, caracterizado por alquilar un compuesto de la fórmula

388250

13 FEB. 1971



5

en donde R es hidrógeno y los otros símbolos son según se definió previamente con un agente de alquilación adecuado.

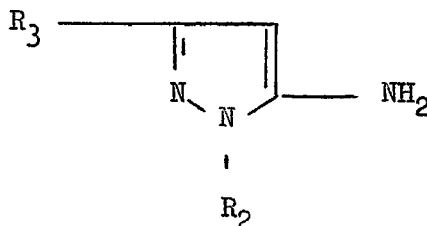
10

5.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque dicho agente de alquilación es un halogenuro de alquilo o un halogenuro de aralquilo, y porque dicha etapa de alquilación se efectúa en presencia de un solvente orgánico inerte.

15

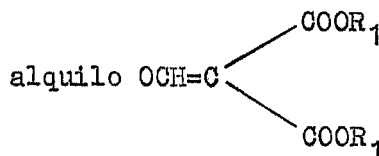
6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto reactivo se prepara mediante la reacción de un 5-amino-pirazol de la fórmula

20



25

en donde R₂ y R₃ son según se definió previamente, con un éster de ácido alcoximetilomalónico de la fórmula



30



en donde R_1 es según se definió previamente.

5 7.- Procedimiento de conformidad con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado en que el compuesto resultante es uno seleccionado del grupo que consiste de: éster dietílico de ácido $\{ \text{[(1-etil-5-pirazolil)amino]metilen} \}$ malónico, y éster dietílico de ácido $\{ \text{[(1-etil-3-metil-5-pirazolil)amino]metilen} \}$ malónico.

10 8.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido pirazolopiridincarboxílico.

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

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

15

13 FEB 1971

Madrid,

P.A.

20

1. 11.000
Por 10.000

25

30

12-2-71 RMM