

4 0 5 5 5 3



Int. Cl.: C07D//A61K

Hoja - 51.593
Clase N° 169.536-H

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

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

entidad norteamericana

establecida en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton,
Nueva Jersey 08540, Estados Unidos de America.

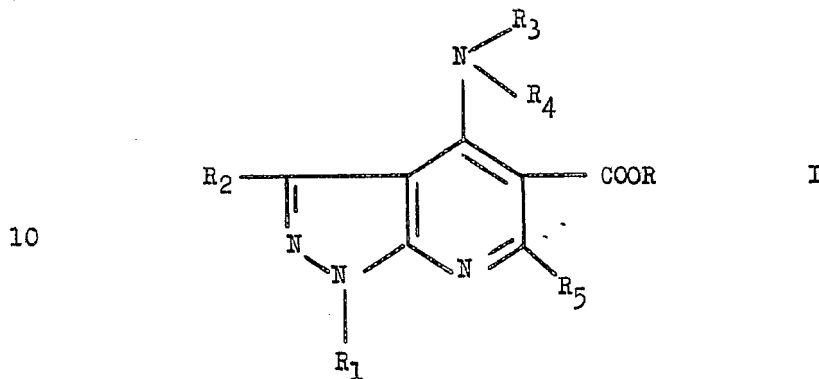
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS AMINICOS DE ACIDOS PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDIN-5-CARBOXILICOS".
(Clase Internacional C07d)

405553

14 AGO



Este invento se refiere a nuevos derivados
amínicos de ácidos pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílicos,
sus ésteres y sales de estos compuestos, así como a proce-
dimientos para producirlos. Estos nuevos compuestos tienen
5 la fórmula

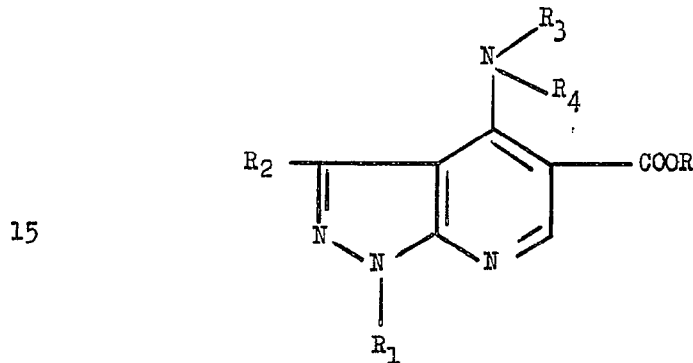


en donde R es hidrógeno o alcoholo de hasta 12 átomos de
15 carbono, R₂ es hidrógeno, fenilo o alcoholo inferior, R₃
y R₄ son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno-
inferior, alcanofilo inferior, fenilo, R₆,R₇-fenilo, R₆,R₇-
-fenil-alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcoholo,
R₆,R₇-benzofilo, R₆,R₇-fenil-alcanofilo inferior, alcan-
20 sulfonilo inferior, bencenosulfonilo, R₆,R₇-bencenosulfoni-
lo ó R₃ y R₄ junto con el nitrógeno al que están unidos for-
man uno de los heterociclos R₈,R₉-pirrolidino, R₈,R₉-piperi-
dino, R₈,R₉-pirazolilo, R₈,R₉-pirimidinilo, R₈,R₉-piridazi-
nilo, R₈,R₉-dihidropiridazinilo ó R₈,R₉-piperazinilo, R₅



es hidrógeno, alcoholo inferior, R_6, R_7 -fenilo ó R_6, R_7 -fe-
 nil-alcoholo inferior, R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno,
 halógeno, alcoholo inferior, trifluorometilo, amino o
 5 carboxi, R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno, alcoholo infe-
 rior o hidroxí-alcoholo inferior, y R_1 es hidrógeno, ben-
 zofilo o benzofilo sustituido, y además alcoholo inferior,
 fenilo y fenil-alcoholo inferior cuando R_5 es diferente
 de hidrógeno.

La solicitud de patente española N^o
 10 390.163 describe ácidos pirazolo[3,4-b]piridin-5-car-
 boxílicos de la fórmula



20 en donde R es hidrógeno o alcoholo inferior, R_1 es alcoholo
 inferior, fenilo o fenil-alcoholo inferior, R_2 es hidróge-
 no o alcoholo inferior, el grupo nitrogenado $-NR_3R_4$ es un
 grupo amino acíclico, en donde R_3 y R_4 son cada uno hidróge-
 no, alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenil-alcoholo
 inferior o di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior.

405553



14

El grupo nitrogenado puede formar también un heterociclo de 5 ó 6 miembros, es decir, los radicales pirrolidino, piperidino, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo o piperazinilo cada uno de los cuales puede también llevar como sustituyentes un grupo hidroxialcoholo inferior o uno o dos grupos alcoholo inferior.

Los compuestos anteriores se preparan según un procedimiento, en el que R_1 en el producto no puede ser hidrógeno y en donde la posición 6 del resto de piridina no puede estar sustituida. El presente invento proporciona procedimientos y productos, en donde R_1 puede ser hidrógeno y en donde la posición 6 del resto de piridina puede estar sustituida. Además, el presente invento proporciona un procedimiento genérico nuevo el cual conduce a 5-aminosoxazol en lugar de un 5-aminopirazol, en donde R_1 en el producto puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilalcoholo inferior, benzofilo o benzofilo sustituido y R_2 , es decir, el grupo unido a la posición 6 del núcleo de piridina, puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalcoholo inferior y fenilo sustituidoalcoholo inferior.

Los símbolos tienen los siguientes significados en la memoria descriptiva de la solicitud de patente española N^o 390.163. R es hidrógeno o alcoholo de hasta 12 átomos de carbono, R_1 es hidrógeno, alcoholo inferior, feni-

405553



lo, fenil-alcohilo inferior, benzoflo o benzoflo sustitui-
do, R_2 es hidrógeno, fenilo o alcohilo inferior. El grupo
de nitrógeno básico $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ es un grupo amino acíclico en
5

donde R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, alcohilo inferior,
alquenilo inferior, alcanoflo inferior, fenilo, fenilo sus-
tituido (es decir, el anillo fenílico contiene uno o dos
sustituyentes sencillos que incluyen alcohilo inferior,
10 halógeno, trifluorometilo, amino o carboxi, preferible-
mente solo uno de los tres últimos sustituyentes), fenil-
-alcohilo inferior, di-alcohilo inferior-amino-alcohilo in-
ferior, benzoflo, benzoflo sustituido, fenil-alcanoflo in-
ferior, fenilo sustituido-alcanoflo inferior, alcanosulfo-
15 nilo, bencenosulfonilo o bencenosulfonilo sustituido. Los
sustituyentes de los grupos fenílicos son los mismos que
antes (preferiblemente sólo uno de los últimos grupos).
Este grupo básico puede también formar un heterociclo de
5 ó 6 miembros, en el cual está presente un nitrógeno adi-
20 cional, es decir, los radicales pirrolidino, piperidino, pi-
razolilo, pirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo
o piperazinilo, cada uno de los cuales puede también llevar
como sustituyente un grupo hidroxí-alcohilo inferior o uno
o dos grupos alcohilo inferior. Es decir, R_3 y R_4 son cada
25 uno hidrógeno, alcohilo inferior, R_6, R_7 -fenilo (en donde
 R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno, halógeno, alcohilo inferior,

405553

14 A



amino, trifluorometilo o carboxi), fenil-alcohilo inferior,
R₆,R₇-fenil-alcohilo inferior, di-alcohilo inferior-amino-
-alcohilo inferior, benzoflo, R₆,R₇-benzoflo, fenil-alca-
noilo inferior, R₆,R₇-fenil-alcanoflo inferior, alcohilsul
5 fonilo inferior, bencenosulfonilo, R₆,R₇-bencenosulfonilo
ó R₃ y R₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman
uno de los heterociclos antes mencionados o el derivado mo-
nosustituido en R₈ ó el disustituido en R₈ y R₉ (en donde
R₈ y R₉ son alcohilo inferior ó hidroxialcohilo inferior).
10 R₅ es hidrógeno, alcohilo inferior, fenilo, fenilo susti-
tuido, fenil-alcohilo inferior y fenilo sustituido-alcohilo
inferior.

Los grupos alcohilo inferior en cual-
quiera de los radicales anteriores son grupos hidrocarbona-
15 dos de cadena recta o ramificada de hasta siete átomos de
carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
t-butilo y similares. Los alquenos inferiores son grupos
similares con un doble enlace. En el caso de R, el grupo al-
cohilo es del mismo tipo, teniendo hasta 12 átomos de carbo-
20 no.

Se consideran los cuatro halógenos pe-
ro son preferidos el cloro y el bromo.

Los grupos alcanoflos inferiores son los grupos
acilos de los ácidos grasos inferiores.

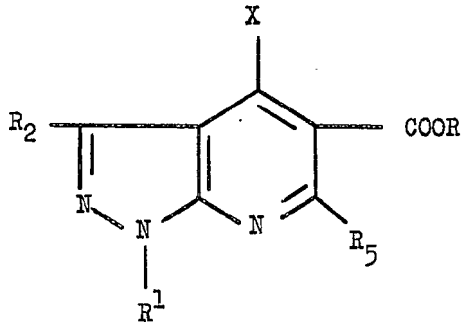
25 Los productos de los ejemplos que son

405553



14

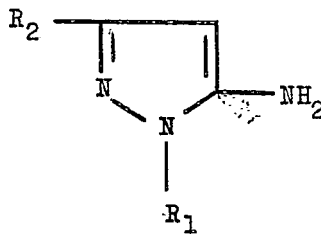
5



en donde X es cloro o bromo.

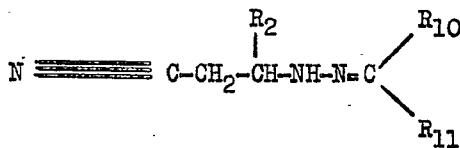
Los compuestos de la fórmula II son producidos por el método descrito en la solicitud de patente de EE.UU nº de serie 833.672, presentada el 16 de Junio de 1.969, es decir, produciendo un 5-aminopirazol de la fórmula

15



por cierre de anillo de una hidrazona de aldehído o cetona de la fórmula

20



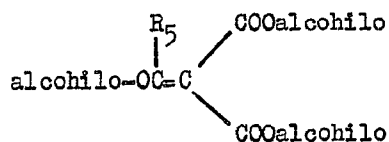
2.8.72
FC



en donde R_{10} y R_{11} son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo o fenil-alcoholo inferior. Este método se efectua por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 90° a 130°C en un disolvente líquido inerte como butanol o etanol, preferiblemente en presencia de un catalizador a base de alcoholato de metal alcalino.

El 5-aminopirazol de la fórmula IV se hace reaccionar con un éster del ácido alcoximetileno-malónico de la fórmula

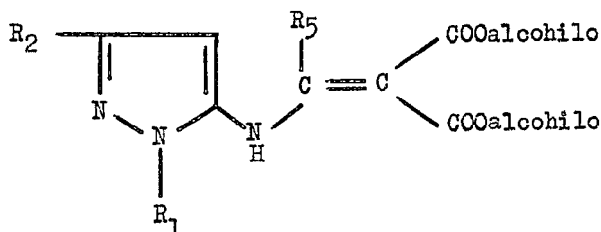
10 (VI)



por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 120°C .

15

El compuesto resultante de la fórmula



20

es ciclizado en un disolvente orgánico inerte tal como éter difenilico a aproximadamente 230° a 260°C , mientras que se

405553



separa por destilación el alcohol formado, produciendo un compuesto de la fórmula II con un grupo hidroxilo en la posición 4, en lugar del grupo O-alcoxi inferior. Este es luego alcoholado por tratamiento con un halogenuro de alcohilo en un disolvente orgánico inerte, como dimetilformamida en presencia de un carbonato de metal alcalino para obtener un compuesto de la fórmula II.

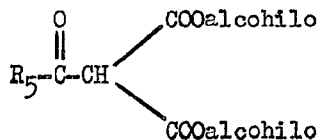
En lugar de alcoholar el compuesto 4-hidroxilo reseñado antes, este compuesto 4-hidroxilo puede ser llevado a reflujo durante varias horas con un halogenuro de fósforo, como el oxocloruro de fósforo para obtener el compuesto intermedio de fórmula III.

Alternativamente, en lugar de ciclisar el compuesto de éster etílico de ácido malónico de la fórmula VII en un disolvente orgánico inerte a aproximadamente 230° a 260°C como se ha descrito anteriormente, este producto también experimenta ciclisación por tratamiento con oxocloruro de fósforo, produciendo directamente el compuesto intermedio de fórmula III.

Los derivados de la fórmula I en la cual R₅ es diferente del grupo hidrógeno, se pueden preparar también, haciendo reaccionar un 5-aminopirazol de la fórmula IV con un éster etílico de ácido acil-malónico de la fórmula (VIa)

405553

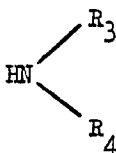
14



5 a una temperatura de aproximadamente 110-130°C en presencia de ácido polifosforoso.

Los productos de la fórmula I se producen luego a partir de los compuestos de la fórmula II ó de los compuestos de la fórmula III por reacción con la amina primaria o secundaria apropiada, de fórmula (VIII)

10



15 Esta reacción se efectúa tratando los reactivos bien a temperatura ambiente o bien a temperaturas elevadas. Para algunos casos puede ser ventajoso hacer uso de un autoclave.

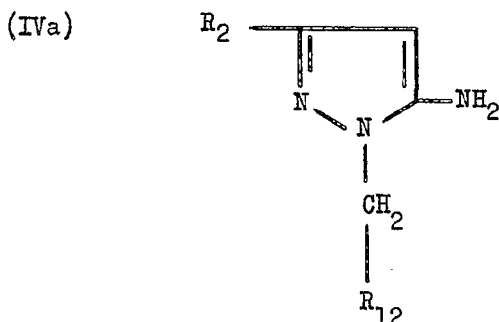
B) Según una modificación del método anterior, se puede producir un producto de fórmula I en donde R_1 es hidrógeno. Para esta modificación se emplea un 5-amino

405553

14 A



pirazol de la fórmula IV en donde R_1 es un grupo arilmético o un grupo heterometilo. Este material de partida tiene la fórmula



10 en donde R_{12} es un núcleo aromático o heterocíclico como fenilo, naftilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazolo, similares.

Este material es tratado como se ha descrito anteriormente a través de la reacción con el éster del ácido alcoximetilen-malónico de fórmula VI, ciclización del producto correspondiente a la fórmula VII para obtener un compuesto de la fórmula II, con un grupo hidroxilo en la posición 4 en lugar del grupo O-alcoholo inferior, y luego alcoholar para obtener un compuesto de fórmula II.

15

En este momento, el compuesto de fórmula II que tiene en la posición I el sustituyente $-CH_2-R_{12}$ de la fórmula IVa es oxidado con un agente oxidante, como el dióxido de selenio en un disolvente de alto punto de ebullición como dietilenglicol-dimetiléter a aproximadamente 160°C. Esto proporciona un compuesto de fórmula II en donde R_1 es

20

405553



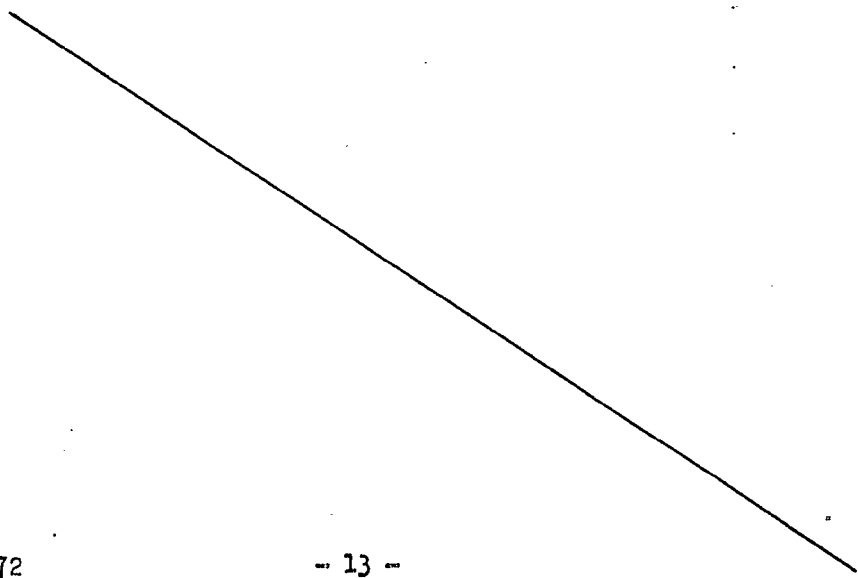
hidrógeno y este producto puede ser tratado con la amina primaria o secundaria como se ha descrito anteriormente.

En lugar de alcoholizar el compuesto de fórmula II con el grupo 4-hidroxi, éste puede primeramente ser oxidado para eliminar el sustituyente en la posición 1 y luego ser alcoholizado en la posición 4.

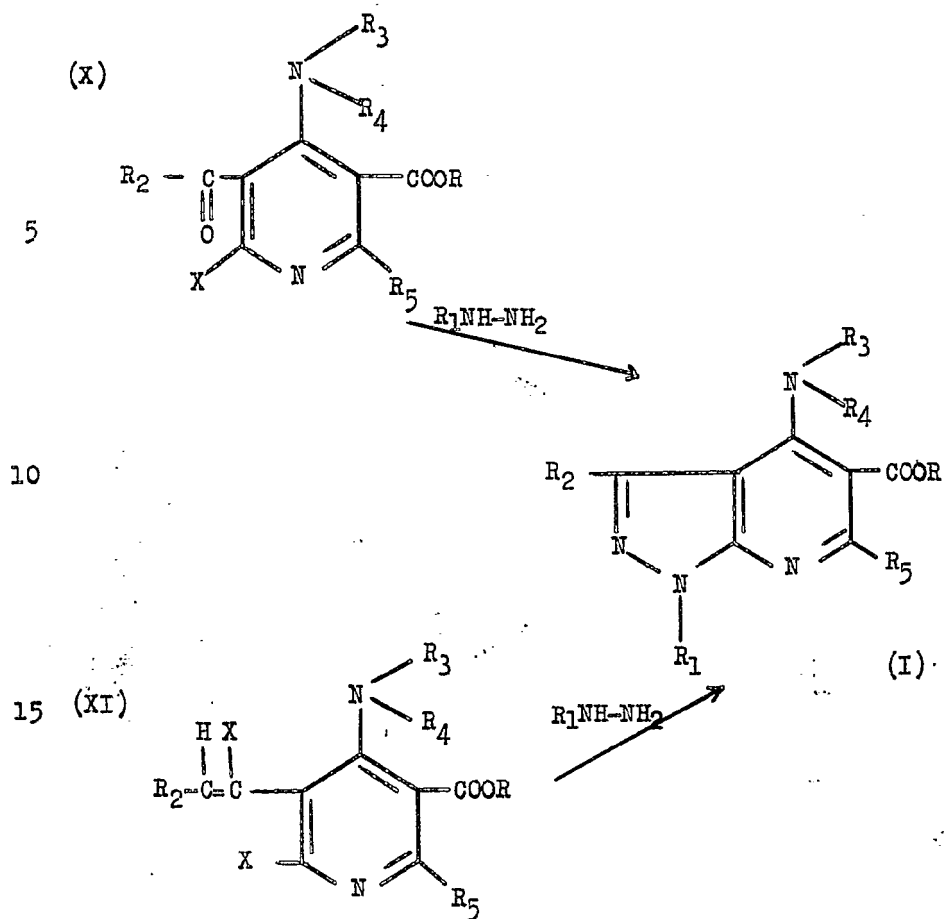
C) De acuerdo con otro método, se puede producir un producto de la fórmula I en donde R_1 es hidrógeno o diferente de hidrógeno, por ciclización con una hidrazina no sustituida o sustituida de la fórmula (IX)



una 4-amino-2-halo-5-alcoxicarbonilpiridina de la fórmula X ó de la fórmula XI siguientes:



2.8.72
FC



X es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos inicialmente.

Esta reacción tiene lugar en un disolvente

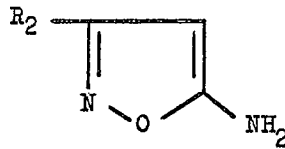


orgánico como alcohol, preferiblemente a una temperatura elevada.

Los materiales de partida para las síntesis anteriores se producen por la siguiente serie de reacciones:

Un 5-aminoisoxazol de la fórmula

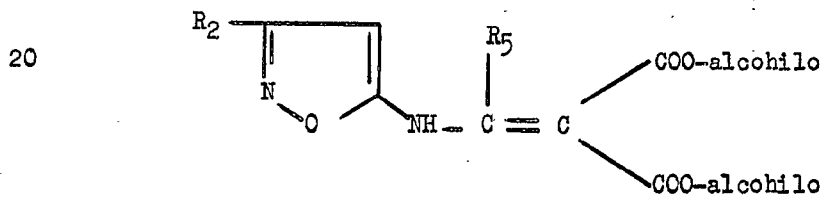
(XII)



producido haciendo reaccionar 3-aminobutironitrilo con hidroxilamina por el método descrito en Ann. Chem. 624, 22 (1959) se hace reaccionar con un éster de ácido alcoximetilen-malónico de la misma fórmula que la VI antes descrita, por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 120°C:

El compuesto resultante de la fórmula

(XIII)

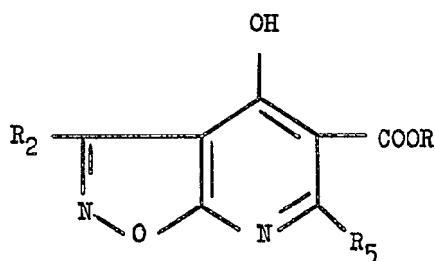


405553



es ciclizado en un disolvente orgánico inerte, bajo las
 mismas condiciones en las que se trató el compuesto de fórmula
 VII anterior, produciendo similarmente un compuesto
 de la fórmula

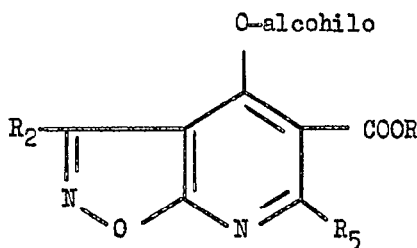
5 (XIV)



con un grupo hidroxí en la posición 4. Este es después al-
 cohilado similarmente por tratamiento con un halogenuro de
 10 alcoholo en un disolvente orgánico inerte, como dimetil-
 formamida en presencia de un carbonato de metal alcalino
 para obtener un compuesto de fórmula

(XV)

15

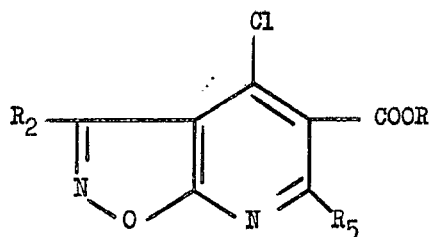


El compuesto 4-hidroxi perteneciente tam-
 bién a esta serie, en lugar de ser alcoholado puede ser some-

tida a reflujo durante varias horas con un halogenuro de fósforo, como oxiclورو de fósforo para obtener el compuesto intermedio de fórmula

(XVI)

5



Alternativamente, en lugar de ciclisar el compuesto del éster etílico del ácido malónico de fórmula XIII en un disolvente orgánico inerte a aproximadamente 230° a 260°C, este producto también experimenta ciclización por medio de oxiclورو de fósforo, produciendo directamente el compuesto intermedio de la fórmula XVI.

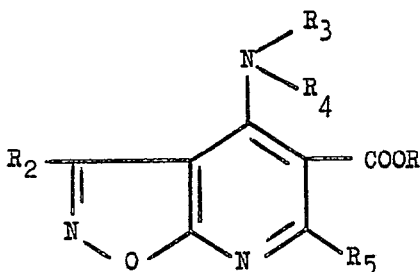
El compuesto intermedio de la fórmula XV ó de la fórmula XVI es luego hecho reaccionar con la amina primaria o secundaria apropiada de la fórmula VIII anterior, bajo las mismas condiciones.

Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula

20 (XVII)

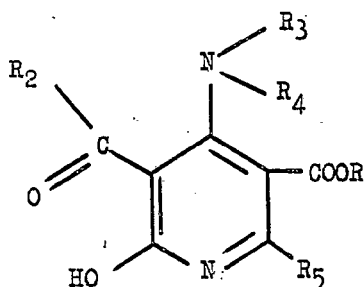
405553

14 AGO 1972



El compuesto de la fórmula XVII es luego
 hidrogenado con un catalizador, como Pd sobre carbón mine-
 ral, en un disolvente orgánico como ácido acético para for-
 mar un compuesto de la fórmula

10 (XVIII)



15

El tratamiento del compuesto de la fórmula
 XVIII con un oxihalogenuro de fósforo, como oxiclорuro u oxi-
 bromuro de fósforo en un disolvente orgánico como benceno pro-
 porciona un compuesto de fórmula X, o el tratamiento más se-
 vero del compuesto de fórmula XVIII en el seno de una base
 como piridina proporciona un compuesto de fórmula XI. El tra-
 tamiento de cualquiera de estos compuestos intermedios con

405553

14



una hidrazina, como se ha descrito anteriormente, proporciona los nuevos productos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I forman sales que son también parte de este invento. Las sales
5 incluyen sales por adición de ácidos, particularmente, los miembros no tóxicos fisiológicamente aceptables. Las bases de la fórmula I forman sales por reacción con una variedad de ácidos orgánicos que proporcionan sales por adición de ácido incluyendo, por ejemplo, halohidratos
10 (especialmente clorhidrato y bromhidrato), sulfato, nitrato, borato, fosfato, oxalato, tartrato, malato, citrato, acetato, ascorbato, succinato, bencenosulfonato, metanosulfonato, ciclohexanosulfamato, y toluensulfonato. Las sales por adición de ácidos frecuentemente proporcionan un medio conveniente para aislar el producto, por ejemplo, formando y precipitando la sal en un medio apropiado en el cual la sal es insoluble, separando la sal después, neutralizando con una base tal como hidróxido de bario o hidróxido sódico, para obtener la base libre de la fórmula I. Luego a partir de la
20 base libre se pueden formar otras sales por reacción con un equivalente de un ácido.

Los nuevos compuestos de este invento son depresores del sistema nervioso central, y pueden ser utilizados como tranquilizantes o agentes atarácticos para
25 el alivio de los estados de tensión y ansiedad, por ejemplo,

405553



1 1972

en ratones, gatos, ratas, perros y otras especies de mamíferos, de la misma manera que el clorodiazepóxido. Para este fin un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I, o sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables y no tóxicas, pueden ser administrados por vía oral o parenteral en una forma de dosificación convencional, tal como tabletas, cápsulas, soluciones inyectables o similares. Es adecuada una dosis única, o preferiblemente dosis en 2 ó 4 veces al día, proporcionada sobre una base de aproximadamente 1 a 50 mg. por kilo por día, preferiblemente alrededor de 2 a 15 mg. por kilo por día. Estas cantidades pueden ser formuladas convencionalmente en una forma de dosificación oral o parenteral, mezclando aproximadamente 10 a 250 mg. por unidad de dosis con un vehículo convencional, excipiente, aglutinante, agente de conservación, estabilizador, agente de sabor o similares, según se denominan por la práctica farmacéutica aceptada.

Los nuevos compuestos aumentan también la concentración intracelular de el adenosin-3',5'-cíclico-monofosfato, y así, por administración de aproximadamente 1 a 100 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 10 a 50 mg/kg en dosis única o dividida en dos o cuatro veces, en formas de dosificación oral o parenteral usuales, tales como las descritas anteriormente, pueden ser usadas para aliviar los síntomas de asma.



Además, los nuevos compuestos de este invento, tienen propiedades anti-inflamatorias y analgésicas y son útiles como agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para reducir los estados inflamatorios locales, tales como los de naturaleza edematosa o los resultantes de la proliferación de tejido conjuntivo en diversas especies de mamíferos, tales como ratas, perros y similares, cuando son administrados por vía oral en dosis de aproximadamente 5 a 50 mg/kg/día, preferiblemente de 5 a 25 mg/kg/día en dosis únicas o divididas en 2 ó 4 veces, como se ha demostrado por el ensayo sobre el edema de carragenina en ratas. La sustancia activa puede ser utilizada en composiciones tales como: tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones que contengan hasta aproximadamente 300 mg. por unidad de dosis de un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I ó sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables. Estos pueden ser mezclados de la manera usual con un vehículo o soporte, excipiente, aglutinante, agente de conservación, estabilizador, agente de sabor etc., farmacéuticamente aceptable.

20

Ejemplo 1

Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

a) Ester dietílico del ácido [1-(2-furil)metil-5-pirazolil]amino metil malónico.

25

163 g. de 1-(2-furil)metil-5-aminopirazol

405553

14



(1 mol.) y 216 g. de éster dietílico del ácido etoximetil-
 len-malónico (1 mol.) se calientan a 130°C (temperatura
 del baño) hasta que se separa por destilación la cantidad
 teórica del alcohol. El aceite restante, el éster dietí-
 lico del ácido 1-(2-furil)metil-5-pirazolil amino metilen malónico, se recristaliza en metanol, ren-
 5 dimiento 280 g. (84%) p. de f. 84-86°C.

b) Ester etílico del ácido 4-hidroxi-1-(2-furil)metil-
 -1H-pirazolo 3,4-b piridin-5-carboxílico.

10 250 g. del éster dietílico del ácido
1-(2-furil)metil-5-pirazolil amino metilen ma
 lónico (0,75 moles) se disuelven en 1 litro de éster dife-
 nílico y se calientan a 240°C durante dos horas. El eta-
 nol formado se separa continuamente por destilación. El
 15 disolvente se elimina en vacío. Queda el éster etílico del
 ácido 4-hidroxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo 3,4-b pi-
 ridin-5-carboxílico y es recristalizado en metanol, ren-
 dimiento 248 g. (86%), p. de f. 103-106°C.

c) Ester etílico del ácido 4-etoxi-1-(2-furil)metil-1H-
 -pirazolo 3,4-b piridin-5-carboxílico.

20 En 1 litro de dimetilformamida se di-
 suelven 300 g. de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-
 (2-furil)metil-1H-pirazolo 3,4-b piridin-5-carboxíli-
 co (1,05 moles). Se añaden 210 g. de carbonato de potasio
 25 (1,5 moles) y 233 g. de yoduro de etilo. La mezcla se calienta

405553

14



a 60°C con agitación continua durante 10 horas. El exceso de carbonato de potasio se separa por filtración. Al añadir 500 ml. de agua precipita el éster etílico del ácido 4-etoxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico y es recrystalizado en metanol, rendimiento 280 g. (85%), p. de f. 93-96°C.

d) Ester etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

Se suspenden en 100 ml. de dietilenglicol-dimetiléter 31,5 g de éster etílico del ácido 4-etoxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,1 mol) y 20 g. de dióxido de selenio (0,18 moles). La mezcla se calienta con agitación a 160°C y se añaden unas pocas gotas de agua. La temperatura se mantiene durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se neutraliza con una solución diluida de amoníaco acuoso. Se forman cristales amarillos, que por recrystalización en metanol proporcionan 15,8 g. de éster etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (67%), p. de f. 180°C.

e) Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

2,35 g. de éster etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,01 mol) se tratan con 2,2 g. de butilamina (0,03 moles) a 90°C duran

405553

14 AGO 1972



te 1 hora. Después de este periodo la mezcla se enfría y se diluye con 20 ml. de agua y el precipitado cristalino blanco se separa por filtración. La recristalización en éster dietílico proporciona 1,7 g. de éster etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (72%), p. de f. 181°C.

Ejemplo 2

Ester etílico del ácido 4-dietilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

10 a) Ester dietílico del ácido [1-(4-picolil)-5-pirazolil]amino metilen malónico

174 g. de 1-(4-picolil)-5-aminopirazol y 216 g. del éster dietílico del ácido etoximetilenmalónico se calientan con agitación a 140°C, hasta que se separa por destilación la cantidad teórica de alcohol. La mezcla de reacción cristaliza al enfriar. La recristalización en acetato de etilo proporciona 220 g. de éster dietílico del ácido [1-(4-picolil)-5-pirazolil]amino metilen malónico, (65%), p. de f. 95-97°C.

20 b) Ester etílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-picolil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

86 g. de éster dietílico del ácido [1-(4-picolil)-5-pirazolil]amino metilen malónico (0,25 moles) se calientan a 240°C durante 15 minutos. Se enfría el aceite de color oscuro y se añaden 200

405553



ml. de metanol. Al dejar en reposo cristaliza el éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-picolil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, rendimiento 33 g. (44%), p. de f. 140°C.

5 c) Ester etílico del ácido 4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

En 20 ml. de ácido acético se disuelven 3 g. de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-picolil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,01 mol). Se añaden 2,2 g. de dióxido de selenio (0,02 moles) y 2-3 gotas de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos y luego se separa por filtración. Al enfriar precipita el éster etílico del ácido 4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico. La recrystalización en ácido acético proporciona 1,8 g. (87%), p. de f. 275°C.

15 d) Ester etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

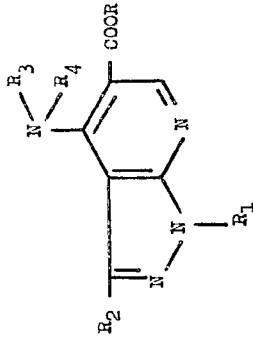
4,1 g. de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,02 moles), 5,6 g. de carbonato de potasio (0,04 moles) y 3,5 g. de yoduro de etilo (0,022 moles) se calientan en 30 ml de dimetilformamida con agitación durante 10 horas a 60°C. Transcurrido este tiempo, el carbonato de potasio en exceso se separa por filtración y se añaden 30 ml. de agua. Precipita el éster etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo

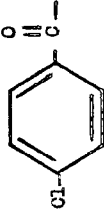
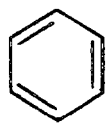


14 A

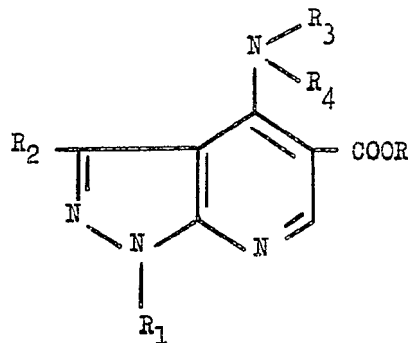
405553

405553

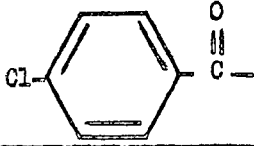
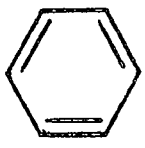


Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sol	Medio de recristalización	P. de F.
3	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	metanol	174°C
4		CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	n-butanol	140°C
5	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-	dimetilformamida	245-50°C
6	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	éter	175°C
7	H	H		H	CH ₃ -CH ₂ -	-	acetato de etilo	235°C
8	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-	ácido acético	225°C
9	H	H	CH ₃ CO	H	H	-		

405553



5

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	So
3	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-
4		CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-
5	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-
6	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-
7	H	H		H	CH ₃ -CH ₂ -	-
8	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-
9	H	H	CH ₃ CO	H	H	-

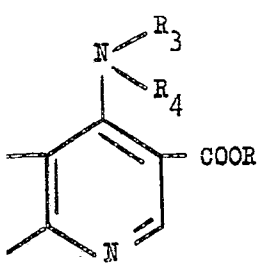
10

15

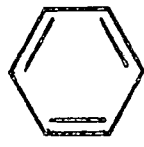
2.8.72
FC

14 AGO 1972

405553



1

R ₃	R ₄	R	Sol	Medio de recristalización	P. de F.
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	metanol	174°C
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	n-butanol	140°C
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-	dimetilformamida	245-50°C
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	éter	175°C
	H	CH ₃ -CH ₂ -	-	acetato de etilo	235°C
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H	-	ácido acético	225°C
CH ₃ CO	H	H			

405553



Ejemplo 10

Acido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

2,6 g. del éster etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,01 mol), se trataron con 1,1 g. de hidróxido sódico en 30 ml. de etanol durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en 10 ml. de agua. Al acidificar con ácido acético solidifica y se separa por filtración el ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico. El producto se purifica por recristalización en ácido acético, rendimiento 1,9 g. (82%), p. de f. 225°C.

Ejemplo 11

Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

a) Ester dietílico del ácido [3-metil-5-isoxazolil]amino metileno malónico

112,5 g. de 3-metil-5-aminoisoxazol (1,14 moles) y 248 g. de éster dietílico del ácido etoximetileno-malónico (1,14 moles) se calentaron con agitación durante 45 minutos a 130°C. Después de este período, se separa el etanol bajo presión reducida. Al enfriar solidifica el residuo y se recristaliza en etanol, p. de f. 134-136°C, rendimiento 245 g. (80%).

405553



b) Ester etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilisoxazolo

3,4-b piridin-5-carboxílico

50 g. de $\text{[(3-metil-5-isoxazolil)-$
-amino]metilen]malónico

(0,19 moles) son añadidos rá-
pidamente a 250 ml. de éter difenílico sometido a reflu-
jo de modo intenso. Transcurridos 7 minutos, se enfría
rápidamente la mezcla de reacción. El disolvente se sepa-
ra por destilación en vacío y el residuo aceitoso cristali-
za después de añadir 100 ml. de metanol. La recristali-
zación en metanol proporciona 20 g. (48%) del éster etí-
lico del ácido 4-hidroxi-3-metilisoxazolo 3,4-b piri-
din-5-carboxílico, p. de f. 150-152°C.

c) Ester etílico del ácido 4-etoxi-3-metilisoxazolo

3,4-b piridin-5-carboxílico

22,2 g. del éster etílico del ácido
4-hidroxi-3-metilisoxazolo 3,4-b piridin-5-carboxílico
(0,1 moles) se disuelven en 150 ml. de etanol y 28 g. de
carbonato de potasio (0,2 moles). Se añaden 31 g. de yodu-
ro de etilo (0,2 moles). La mezcla se calienta con agita-
ción durante 6 horas. Se filtra la solución caliente y se
evapora el disolvente. Al cristalizar en metanol el residuo
aceitoso proporciona 18,2 g. de éster etílico del ácido 4-
etoxi-3-metilisoxazolo 3,4-b piridin-5-carboxílico.
(73%), p. de f. 62°C.

405553

14 A



d) Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-metilsoxazolo-
lo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

25 g. de éster etílico del ácido 4-eto-
xi-3-metilsoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,113
5 moles) se disuelven en 100 ml. de benceno y después que se
añaden 8 g de butilamina (0,23 moles), se somete la solu-
ción a reflujo durante 12 horas. El disolvente se separa por
destilación y el éster etílico del ácido 4-butilamino-3-me-
tilsoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico residual se re-
10 cristaliza en ligrofina, p. de f. 60°C, rendimiento 23,5 g.
(85%).

e) Ester etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-hidroxi-
piperidin-5-carboxílico.

300 g. del éster etílico del ácido 4-
15 -butilamino-3-metilsoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxíli-
co (1,08 moles) se disuelven en 0,5 litros de ácido acético,
se añade 1 g de paladio sobre carbón mineral y se hidrogena
la mezcla. Después de la absorción de 24 litros de hidrógeno
se detiene la reacción, el catalizador se separa por filtra-
20 ción y el disolvente se elimina en vacío. El residuo que que-
da se trata durante 7 horas a 100°C con 0,5 litros de agua
con agitación. La mezcla de reacción se enfría y se extrae
3 veces con porciones de 200 ml de cloroformo. Las capas or-
gánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evapo-
25 ran hasta sequedad. La recristalización del residuo aceitoso

405553



proporciona 216 g del éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-hidroxipiridin-5-carboxílico, (72%), p. de f. 134-136°C.

5 f) Ester etílico del ácido 4-butilamino-2-cloro-3-(α -cloro)vinilpiridin-5-carboxílico.

66,5 g. de éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-hidroxipiridin-5-carboxílico (0,24 moles), 250 ml de oxiclорuro de fósforo y 1 ml de piridina se calientan durante 3 horas a 40°C con agitación. Después de este periodo, la temperatura se eleva hasta 70°C y se mantiene durante 3 horas. La mezcla es agitada a 100°C durante 3 horas más. El exceso de oxiclорuro de fósforo se elimina en vacio y el aceite residual se neutraliza cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y luego se extrae tres veces con porciones de 300 ml. de éster. Las capas etéreas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se destila el disolvente. Al aceite restante se añaden 750 ml. de ligroína y la suspensión se agita con 5 g de carbón mineral a reflujo durante 30 minutos. Después de filtrar y evaporar la ligroína, se obtiene un aceite amarillo pálido que proporciona al cristalizar con una mezcla de metanol/agua, 46 g. de éster etílico del ácido 4-butilamino-2-cloro-3-(α -cloro)vinilpiridin-5-carboxílico, (59%), p. de f. 41-42°C.

10
15
20



g) Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

A una mezcla de 16 g de hidrato de hidrazina (0,32 moles) en 200 ml de alcohol, se le añaden gota a gota en un periodo de 15 minutos con agitación a 30°C 31,6 g de éster etílico del ácido 4-butilamino-2-cloro-3-(α -cloro)-vinilpiridin-5-carboxílico (0,1 moles). La temperatura se mantiene durante dos horas más y luego se eleva hasta 80°C. Después de 8 horas, el disolvente se separa por destilación y el residuo cristalino se trata con 100 ml de agua. La filtración proporciona 22,6 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (82%), el cual es recristalizado en metanol, p. de f. 172-174°C.

15

Ejemplo 12

a) Acido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

5 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,019 moles) se disuelven en 30 ml de alcohol y se tratan durante 48 horas a 40°C con 3,4 g de hidróxido de potasio (0,6 moles). Después de este periodo, se evapora el disolvente y se acidifica el residuo con ácido acético. Al añadir 30 ml de agua cristaliza el ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico. La filtración y la recristalización en

405553

14



dimetilformamida proporciona 3,6 g (77%), p. de f. 245-250°C.

Ejemplo 13

Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-
-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

5 a) Ester etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-cloropi-
ridin-5-carboxílico.

28 g del éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-hidroxipiridin-5-carboxílico (0,1 moles) se disuelven en 200 ml de benceno anhidro y se agitan con 10 50 ml. de oxidloruro de fósforo durante 24 horas a 60°C. Después de este tiempo, el benceno y el exceso de halogenuro de fósforo se eliminan en vacío, el residuo se neutraliza cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éter. Las capas etereas se reúnen, se 15 secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan hasta sequedad. La recristalización del residuo en ligroína proporciona 2,5 g de éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-cloropiridin-5-carboxílico, p. de f. 140°C.

20 b) Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazo-
lo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

1,4 g. del éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-cloropiridin-5-carboxílico (0,005 moles) se disuelven en 5 ml de alcohol y se añaden 0,5 g de hidrato de hidrazina (0,01 moles). La mezcla se somete 25 a reflujo durante 5 horas. Después de este tiempo, se añe-



den 10 ml de agua y al enfriar cristalizan 0,9 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carboxílico (69%), p. de f. 172-174°C.

Ejemplo 14

5 Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carboxílico

a) 4-butilamino-2-cloro-5-etoxicarbonilpiridin-3-aldehído

El material de partida, el éster etílico del ácido 4-butilaminoisoxazolo [3,4-b]piridin-5-carboxílico se obtiene por el mismo método que el descrito en el Ejemplo 11, empleando 5-aminoisoxazol en lugar de 3-metil-5-aminoisoxazol.

26,3 g. del éster etílico del ácido 4-butilaminoisoxazolo [3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,1 moles) se disuelven en 100 ml de alcohol, se le añaden 1 g de paladio sobre carbón mineral y se hidrogena la mezcla. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se detiene la reacción y se separa por filtración el catalizador. El disolvente se elimina en vacío. Al residuo aceitoso restante se añaden 100 ml de oxiclorigenado de fósforo. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 7 horas con agitación. El oxiclorigenado de fósforo en exceso se separa por destilación y el residuo se vierte en agua-hielo, seguido por neutralización con una so-

405553

14



solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae tres veces con porciones de 200 ml de cloroformo. Las capas orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. La recristalización proporciona 8 g de 4-butilamino-2-cloro-5-etoxicarbonilpiridin-3-aldehído, p. de f. 86-88°C, rendimiento 28%.

b) Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

2,8 g de 4-butilamino-2-cloro-5-etoxicarbonilpiridin-3-aldehído (0,01 moles) se disuelven en 10 ml de alcohol y se añaden 1,5 g de hidrato de hidrazina (0,03 moles). La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas, se enfría y se diluye con 50 ml de agua. El precipitado cristalino del éster etílico de ácido 4-butilamino-1H-pirazolo-
[3,4-b]piridin-5-carboxílico se filtra y recristaliza en éster dietílico, p. de f. 181°C, rendimiento 2,2 g (84%).

Ejemplo 15

Ester etílico del ácido 4-butilamino-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

A una mezcla de 4,6 g de metilhidrazina (0,1 moles) en 50 ml de alcohol se añaden gota a gota en un período de 15 minutos con agitación a 30°C, 10,5 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-2-cloro-3-(α -cloro)-vinilpiridin-5-carboxílico (0,033 moles), que se ha obtenido en el Ejemplo 11(f). La temperatura se mantuvo

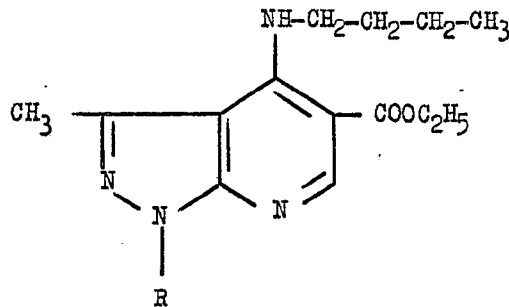
405553

14 AGO. 1951



durante dos horas más y luego se elevó hasta 80°C. Después de 8 horas el disolvente se separó por destilación, y el residuo cristalino se trató con 100 ml de agua. La filtración proporciona 7,2 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (75%) que se recristaliza en ligroína, p. de f. 58-60°C.

Los compuestos adicionales siguientes se prepararon por el método del ejemplo anterior, reemplazando la metilhidrazina por las hidrazinas apropiadamente sustituidas por R:



15

<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>P. de F. del clorhidrato</u>
16	CH ₃ -CH ₂	152-153°C
17	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	118-121°C
18	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	128-130°C

20

Ejemplo 19

Ester etílico del ácido 4-n-butilamino-1-
-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

a) Ester etílico del ácido 1-etil-6-metil-4-hidroxi-1H-pira-

2.8.72
FC

405553

14 AGO



zolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

A 224 g. de ácido polifosforoso se añaden 51,1 g de 1-etil-5-aminopirazol (0,46 moles) y 101 g del éster etílico del ácido acetomalónico (0,5 moles).

5 La mezcla se calienta con agitación a 120°C durante tres horas. Después de este período, la mezcla se enfría, se diluye con 1000 ml de agua y posteriormente se extrae dos veces con porciones de 300 ml de cloroformo. Las capas de cloroformo se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y el
10 disolvente se separa por destilación. La recristalización del residuo (67 g) con éter de petróleo proporciona el éster etílico del ácido 1-etil-6-metil-4-hidroxi-1H-pirazo-

zolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p. de f. 118-120°C.

15 b) Ester etílico del ácido 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazo-
zolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

Una mezcla de 49,1 g del éster etílico del ácido 1-etil-6-metil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,197 moles) y 250 ml de oxiclорuro de fósforo se somete a reflujo durante 4 horas. Luego el
20 oxiclорuro de fósforo en exceso se elimina por destilación a vacío y el residuo se trata con agua. El compuesto 4-cloro (42 g) se filtra con succión y se recristaliza en n-hexano, p. de f. 54-56°C.

c) Ester etílico del ácido 4-n-butilamino-1-etil-6-metil-
25 -1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

405553

14 AGO



A una solución de 10,7 g de éster etílico del ácido 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,04 moles) en 50 ml de benceno se añaden 5,85 g de n-butilamina (0,08 moles). La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días. Después de este periodo, el clorhidrato de butilamina precipitado se filtra con succión y el filtrado se evapora bajo vacío hasta sequedad. El residuo, el éster etílico del ácido 4-n-butilamino-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, se recristaliza en n-hexano, p. de f. 75-77°C, rendimiento 9,0 g.

Ejemplo 20

Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-n-butilamino-1-etil-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

Sustituyendo en el método del ejemplo 19a el 1-etil-5-aminopirazol por una cantidad equivalente de 1-etil-3-metil-5-aminopirazol, se obtiene el éster etílico del ácido 1-etil-3,6-dimetil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, p. de f. 75-77°C. Este se convierte luego a través del compuesto 4-cloro en el éster etílico del ácido 4-n-butilamino-1-etil-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (según el método de los Ejemplos 19b y 19c). El aceite resultante disuelto en éter anhidro forma con una solución alcohólica de cloruro

405553

14



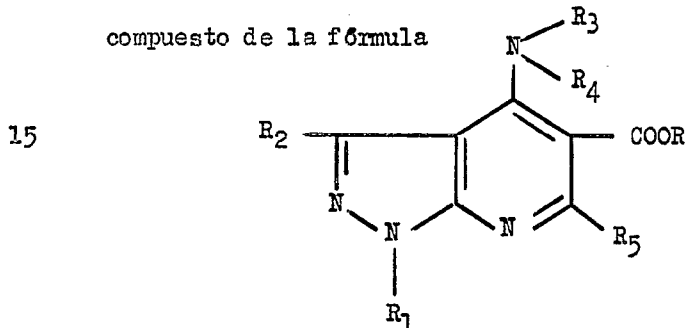
de hidrógeno la sal clorhidrato, p. de f. 153-154°C (aceta-
to de etilo).

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en los Estados Unidos de América, el 5 de Agos-
5 to de 1.971, bajo el número 169.536, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva
que se presentan para que sean objeto de la presente solici-
10 tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar un
compuesto de la fórmula

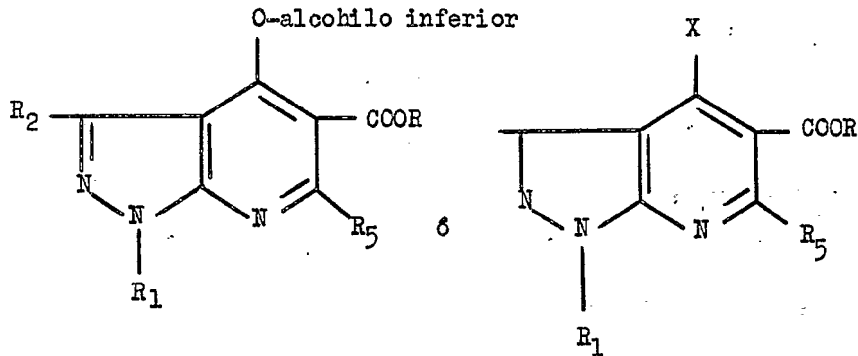


2.8.72
FC



en donde R es hidrógeno o alcoholo de hasta 12 átomos de carbono, R₂ es hidrógeno, fenilo o alcoholo inferior, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior, alquenilo inferior, alcanoflo inferior, fenilo, R₆,R₇-fenilo, R₆,R₇-
5 -fenil-alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, R₆,R₇-benzoflo, R₆,R₇-fenil-alcanoflo inferior, alcanosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, R₆,R₇-bencenosulfonilo ó R₃ y R₄ junto con el nitrógeno al que están
unidos forman uno de los heterociclos R₈,R₉-pirrolidino,
10 R₈,R₉-piperidino, R₈,R₉-pirazolilo, R₈, R₉-pirimidinilo, R₈,R₉-piridazinilo, R₈,R₉-dihidropiridazinilo ó R₈,R₉-piperazinilo, R₅ es hidrógeno, alcoholo inferior, R₆,R₇-fenilo ó R₆, R₇-fenil-alcoholo inferior, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, trifluorometi-
15 lo, amino o carboxi, R₈ y R₉ son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior ó hidroxil-alcoholo inferior, y R₁ es hidrógeno, benzoflo o benzoflo sustituido, y además alcoholo inferior, fenilo y fenil-alcoholo inferior cuando R₅ es diferente de hidrógeno, caracterizado por hacer reaccionar
20 un compuesto de la fórmula

MM



en donde X es cloro o bromo y R, R₁, R₂ y R₅ son como se han definido anteriormente, con una amina de la fórmula HNR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno o alcohilo inferior.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno, R₂ es hidrógeno o alcohilo inferior, R₃ es alcohilo inferior, R₄ es hidrógeno o alcohilo inferior y R₅ es hidrógeno o alcohilo inferior.

5.- Un procedimiento según la reivindicación

405553

19



cación 1, en donde R_1 y R_5 son alcoholo inferior.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_1 es alcoholo inferior, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, R_3 es alcoholo inferior, R_4 es hidrógeno o alcoholo inferior y R_5 es alcoholo inferior.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, $-NR_3R_4$ es alcoholo inferior-piperazinilo o -piperidino y R_5 es hidrógeno o alcoholo inferior.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_1 es alcoholo inferior, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, $-NR_3R_4$ es alcoholo inferior-piperazinilo o -piperidino y R_5 es alcoholo inferior.

9.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS AMINICOS DE ACIDOS PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDIN-5-CARBOXILICOS.

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

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

Madrid,

19 ABR 1973

P.A.

Alberto de la Torre
Per Reg.

12.4.73
FC