

19



13947

P.- 54.171

Case No. 169.536-H
Div.

COFD/AGAK

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 América.

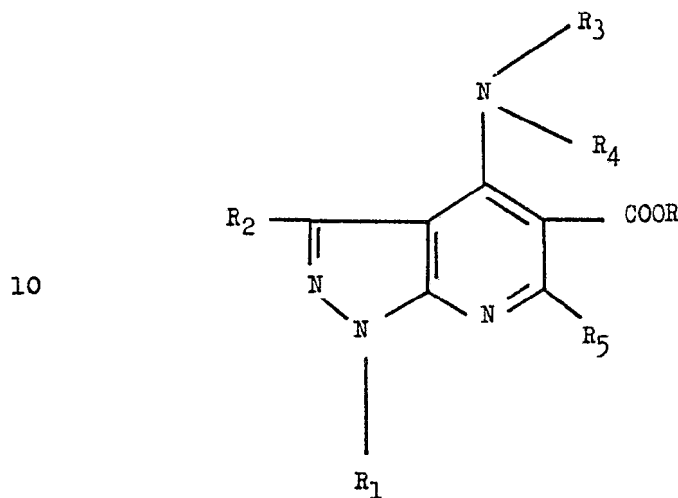
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS AMINI-
COS DE ACIDOS PIRAZOLO \square 3,4-b \square PIRIDIN-5-CARBOXILICOS".

(Clase Internacional CO7d)

413941



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



15 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, alqueno-
inferior, alcanofilo inferior, fenilo, R₆,R₇-fenilo, R₆-R₇-
-fenil-alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcohi-
lo, R₆,R₇-benzofilo, R₆,R₇-fenil-alcanofilo inferior, alcan-
sulfonilo inferior, bencenosulfonilo, R₆,R₇-bencenosulfoni-
20 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-

413941

13

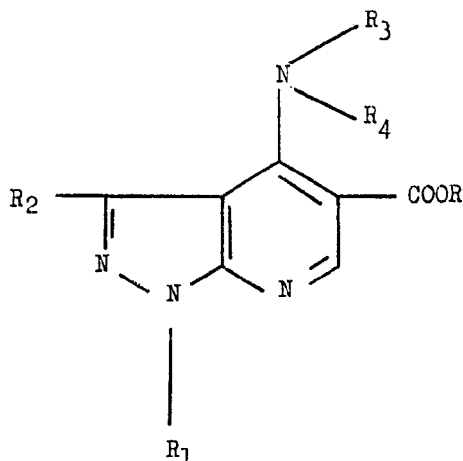


dino, R_8, R_9 -pirazolilo, R_8, R_9 -pirimidinilo, R_8, R_9 -piridazi-
 nilo, R_8, R_9 -dihidropiridazinilo ó R_8, R_9 -piperazinilo, R_5 es
 hidrógeno, alcoholo inferior, R_6, R_7 -fenilo ó R_6, R_7 -fenil-
 alcoholo inferior, R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno, halóge-
 5 no, alcoholo inferior, trifluorometilo, amino o carboxi, R_8
 y R_9 son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior o hidroxial-
 coholo inferior, y R_1 es hidrógeno, benzoflo o benzoflo sus-
 tituido, y además alcoholo inferior, fenilo y fenil-alcoholo
 inferior cuando R_5 es diferente de hidrógeno.

10

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

15



20

en donde R es hidrógeno o alcoholo inferior, R_1 es alcoholo
 inferior, fenilo o fenil-alcoholo inferior, R_2 es hidrógeno
 o alcoholo inferior, el grupo nitrogenado $-NR_3R_4$ es un grupo
 amino acíclico, en donde R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, al-

413941



5
cohilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenil-alcoholeno inferior o di-alcoholo inferior-amino-alcoholeno inferior. 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 sustituyente un grupo hidroxialcoholo inferior o uno o dos grupos alcoholo inferior.

10
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.
15
Además, el presente invento proporciona un procedimiento genérico nuevo el cual conduce a 5-aminoisoxazol en lugar de un 5-aminopirazol, en donde R_1 en el producto puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenil-alcoholo inferior, benzoflo o benzoflo sustituido y R_5 , es decir, el grupo unido a la posición 6
20
del núcleo de piridina, puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenil-alcoholo inferior y fenilo sustituido-alcoholo inferior.

25
Los símbolos tienen los siguientes significados en la memoria descriptiva de la solicitud de patente española N° 390.163. R es hidrógeno o alcoholo de hasta 12 átomos

413941

19



de carbono, R_1 es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenil-
-alcoholo inferior, benzoilo o benzoflo sustituido, R_2 es hidró-
geno, fenilo o alcoholo inferior. El grupo de nitrógeno básico

5 $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$ es un grupo amino acíclico en donde R_3 y R_4 son cada uno

hidrógeno, alcoholo inferior, alquenilo inferior, alcanoflo infe-
rior, fenilo, fenilo sustituido (es decir, el anillo fenílico con-
tiene uno o dos sustituyentes sencillos que incluyen alcoholo in-
10 ferior, halógeno, trifluorometilo, amino o carboxi, preferiblemen-
te solo uno de los tres últimos sustituyentes), fenil-alcoholo
inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, benzoflo,
benzoflo sustituido, fenil-alcanoflo inferior, fenilo sustituido-
-alcanoflo inferior, alcanosulfonilo, bencenosulfonilo o benceno-
15 sulfonilo sustituido. Los sustituyentes de los grupos fenílicos
son los mismos que antes (preferiblemente sólo uno de los últi-
mos grupos). Este grupo básico puede también formar un heterociclo
de 5 ó 6 miembros, en el cual está presente un nitrógeno adicio-
nal, es decir, los radicales pirrolidino, piperidino, pirazolilo,
20 pirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo o piperazinilo,
cada uno de los cuales puede también llevar como sustituyente un
grupo hidroxí-alcoholo inferior o uno o dos grupos alcoholo in-
ferior. Es decir, R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, alcoholo infe-
rior, R_6, R_7 -fenilo (en donde R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno, haló-
25 geno, alcoholo inferior, amino, trifluorometilo o carboxi), fe-

413941



nil-alcoholo inferior, R_6, R_7 -fenil-alcoholo inferior, di-
-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, benzofilo, $R_6,$
 R_7 -benzofilo, fenil-alcanofilo inferior, R_6, R_7 -fenil-alcanofilo
inferior, alcoholisulfonilo inferior, bencenosulfonilo, R_6, R_7 -
5 bencenosulfonilo ó R_3 y R_4 junto con el nitrógeno al que es-
tán unidos forman uno de los heterociclos antes mencionados
o el derivado monosustituido en R_8 ó el disustituido en R_8 y
 R_9 (en donde R_8 y R_9 son alcoholo inferior ó hidroxí-alcoholo
inferior). R_5 es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilo
10 sustituido, fenil-alcoholo inferior y fenilo sustituido-alcoholo
inferior.

Los grupos alcoholo inferior en cualquie-
ra de los radicales anteriores son grupos hidrocarbonados de
cadena recta o ramificada de hasta siete átomos de carbono,
15 como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y si-
milares. Los alquénilos inferiores son grupos similares con un
doble enlace. En el caso de R, el grupo alcoholo es del mismo
tipo, teniendo hasta 12 átomos de carbono.

Se consideran los cuatro halógenos pero
20 son preferidos el cloro y el bromo.

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

Los productos de los ejemplos que son
representativos de los diversos compuestos de este invento, cons-
25 tituyen realizaciones preferidas. Preferiblemente R_4 es hidró-

413941

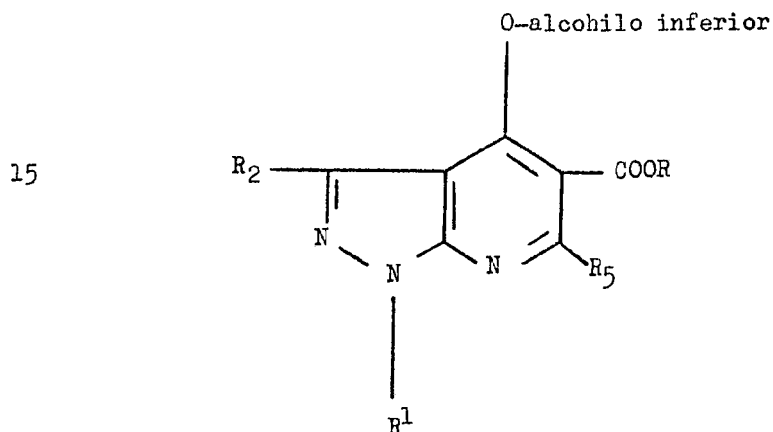


geno, particularmente cuando R_3 incluye un sustituyente cíclico. Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que R es hidrógeno, o alcoholo inferior, especialmente etilo, R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, o butilo, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es etilo, propilo o butilo, R_4 es hidrógeno o etilo y R_5 es hidrógeno o alcoholo inferior, especialmente metilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser producidos por varios métodos.

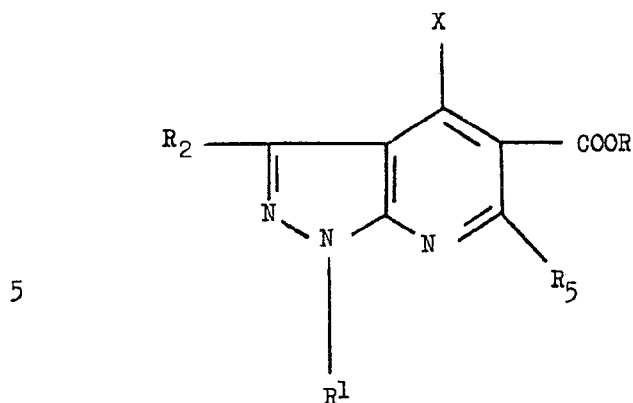
A) Según un método, cuando R_1 es diferente de hidrógeno, se puede producir un producto de fórmula I a partir de compuestos de la fórmula

(II)



o a partir de compuestos de la fórmula

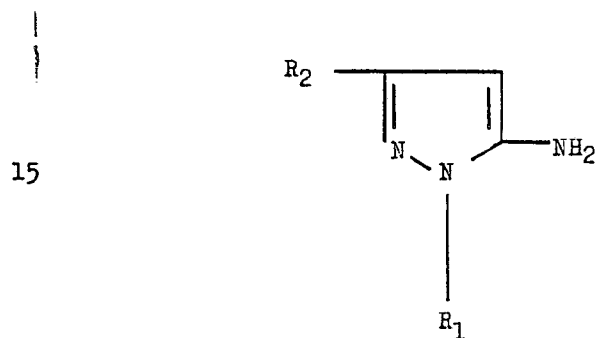
(III)



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 n° de serie 833.672, presentada el 16 de Junio de 1.969, es decir, produciendo un 5-aminopirazol de la fórmula (IV)

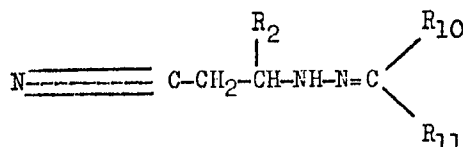
10



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

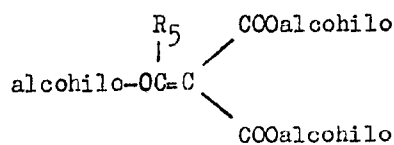
(V)

41394



5 en donde R₁₀ y R₁₁ 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.

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

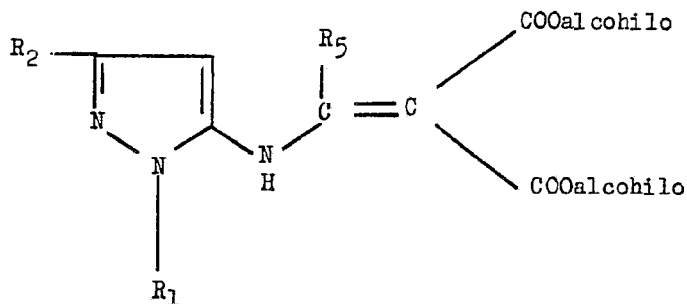


15

por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 120°C.

El compuesto resultante de la fórmula

(VII)



5 es ciclizado en un disolvente orgánico inerte tal como éter dife-
 nflico a aproximadamente 230° a 260°C, mientras que se separa por
 destilación el alcohol formado, produciendo un compuesto de la
 fórmula II con un grupo hidroxí en la posición 4, en lugar del
 grupo O-alcoxi inferior. Esto es luego alcoholado por tratamien-
 10 to con un halogenuro de alcoholo en un disolvente orgánico inerte,
 como dimetilformamida en presencia de un carbonato de metal alcal-
 lino para obtener un compuesto de la fórmula II.

En lugar de alcoholar el compuesto 4-hidro-
 xi reseñado antes, este compuesto 4-hidroxi puede ser llevado a
 15 reflujo durante varias horas con un halogenuro de fósforo, como el
 oxicloriguro de fósforo para obtener el compuesto intermedio de fór-
 mula III.

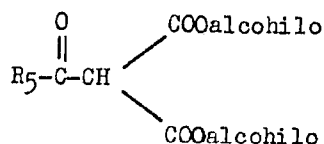
Alternativamente, en lugar de ciclizar el

41394



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 experi-
 5 menta ciclización por tratamiento con oxiclورو de fósforo, pro-
 duciendo directamente el compuesto intermedio de fórmula III.

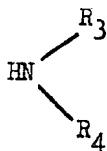
Los derivados de la fórmula I en la cual
 R₅ es diferente del grupo hidrógeno, se puede preparar también,
 haciendo reaccionar un 5-aminopirazol de la fórmula IV con un és-
 10 ter etílico de ácido acil-malónico de la fórmula
 (VIa)



15 a una temperatura de aproximadamente 110-130°C en presencia de áci-
 do polifosforoso.

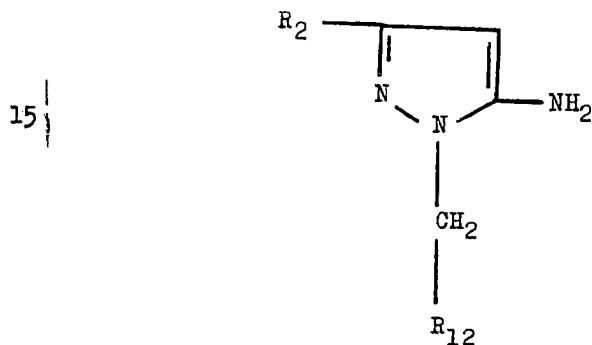
Los productos de la fórmula I se producen lue-
 go a partir de los compuestos de la fórmula II ó de los compuestos
 de la fórmula III por reacción con la amina primaria o secundaria
 apropiada, de fórmula
 20 (VIII)

413941



5 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-aminopirazol de la fórmula IV en donde R_1 es un grupo arilmetilo o un grupo heterometilo. Este material de partida tiene la fórmula (IVa)



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

20 Este material es tratado como se ha descrito an-

413941

19



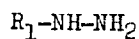
5 teriormente a través de la reacción con el éster del ácido alcoxi-
metilen-malónico de fórmula VI, ciclización del producto corres-
pondiente a la fórmula VII para obtener un compuesto de la fórmula
II, con un grupo hidroxil en la posición 4 en lugar del grupo O-al-
coholo inferior, y luego alcoholar para obtener un compuesto de
fórmula II.

10 En este momento, el compuesto de fórmula
II que tiene en la posición I el sustituyente $-\text{CH}_2-\text{R}_{12}$ de la fórmu-
la 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 compues-
to de fórmula II en donde R_1 es hidrógeno y este producto puede
ser tratado con la amina primaria o secundaria como se ha descrito
anteriormente.

15 En lugar de alcoholar el compuesto de fór-
mula II con el grupo 4-hidroxil, éste puede primeramente ser oxida-
do para eliminar el sustituyente en la posición 1 y luego ser al-
coholado en la posición 4.

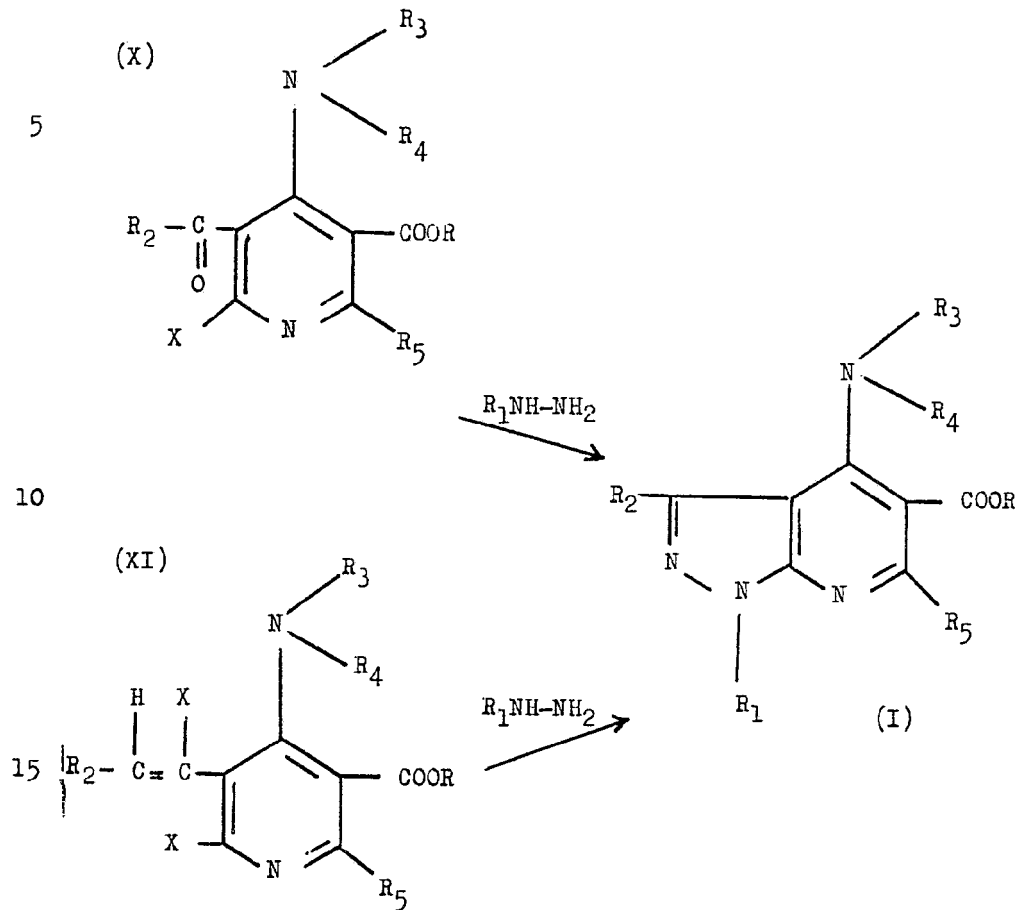
20 C) De acuerdo con otro método, se puede
producir un producto de la fórmula I en donde R_1 es hidrógeno o
diferente de hidrógeno, por ciclización con una hidrazina no sus-
tituida o sustituida de la fórmula

(IX)



13.4.73
FC

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



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

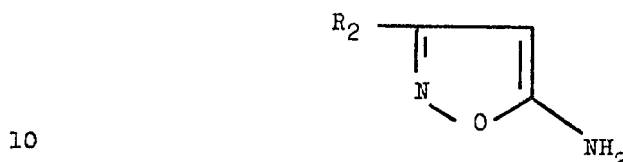
413941



Esta reacción tiene lugar en un disolvente orgánico como alcohol, preferiblemente a una temperatura elevada.

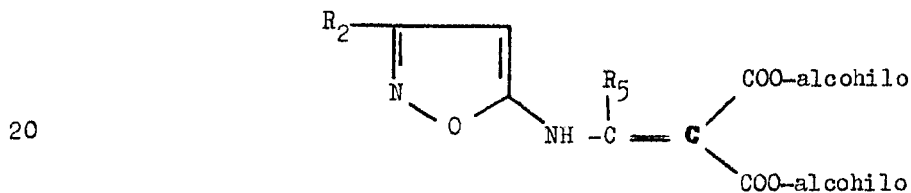
Los materiales de partida para las síntesis anteriores se producen por la siguiente serie de reacciones:

5 Un 5-aminoisoxazol de la fórmula (XII)



15 producido haciendo reaccionar 3-iminobutironitrilo con hidroxilamina por el método descrito en Ann. Chem. 624, 22 (1959) 7 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)

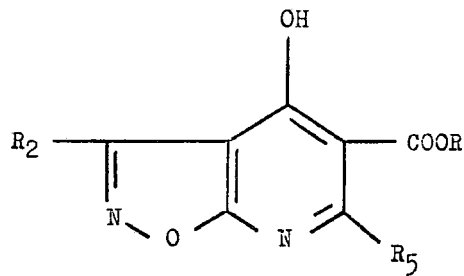




es ciclizado en un disolvente orgánico inerte, bajo las mismas condiciones en las que se trató el compuesto de fórmula VII anterior, produciendo similarmente un compuesto de la fórmula

(XIV)

5

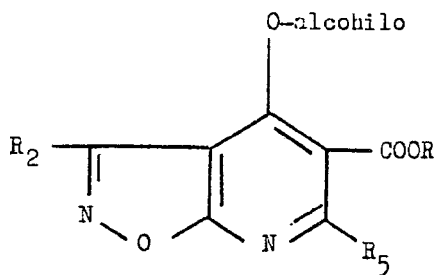


con un grupo hidroxilo en la posición 4. Este es después alcoholado similarmente por tratamiento con un halogenuro de alcoholo en un disolvente orgánico inerte, como dimetilformamida en presencia de un carbonato de metal alcalino para obtener un compuesto de fórmula

la

(XV)

15

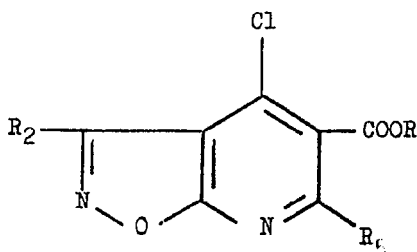


413941



El compuesto 4-hidroxi perteneciente también a esta serie, en lugar de ser alcoholado puede ser sometida a un flujo durante varias horas con un halogenuro de fósforo, como oxocloruro de fósforo para obtener el compuesto intermedio de fórmula

5 (XVI)



10 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 ciclisación por medio de oxocloruro de fósforo, produciendo directamente el compuesto intermedio de la

15 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.

20 Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula

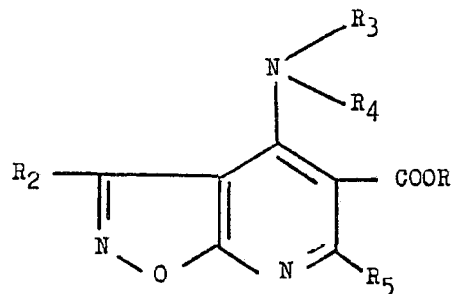
la

(XVII)

413941



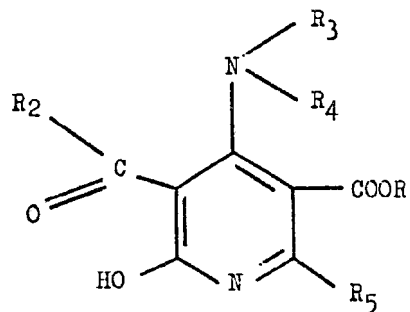
5



El compuesto de la fórmula XVII es luego hidrogenado con un catalizador, como Pd sobre carbón mineral, en un disolvente orgánico como ácido acético para formar un compuesto de la fórmula

(XVIII)

15



El tratamiento del compuesto de la fórmula XVIII

13.4.73
FC

413941



con un oxihalogenuro de fósforo, como oxicloruro u oxibromuro de fósforo en un disolvente orgánico como benceno proporciona un compuesto de fórmula X, o el tratamiento más severo del compuesto de fórmula XVIII en el seno de una base como piridina proporciona un compuesto de fórmula XI. El tratamiento de cualquiera de estos compuestos intermedios con 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 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 (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 base libre se pueden formar otras sales por reacción con un equivalente de un ácido.

413941



Los nuevos compuestos de este invento son depresores del sistema nervioso central, y pueden ser utilizados como tranquilizantes o agentes atarácticos para el alivio de los estados de tensión y ansiedad, por ejemplo, en ratones, gatos, ratas, perros y otras especies de mamíferos, de la misma manera que el clordiazepóxido. 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

413941

19



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 resultados 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.

Ejemplo 1

20 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.

163 g. de 1-(2-furil)metil-5-aminopirazol (1 mol.) y 216 g. de éster dietílico del ácido etoximetilen-malónico (1

413941



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 dietílico del ácido 1-(2-furil)metil-5-pirazolil amino metilen malónico, se recrystaliza en metanol, rendimiento 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.

250 g. del éster dietílico del ácido 1-(2-furil)metil-5-pirazolil amino metilen malónico (0,75 moles se disuelven en 1 litro de éster difenílico y se calientan a 240°C durante dos horas. El etanol formado se separa continuamente por destilación. El disolvente se elimina en vacío. Queda el éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo 3,4-b piridin-5-carboxílico y es recrystalizado en metanol, rendimiento 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.

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

413941

19



-carboxílico y es recristalizado 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

5 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
10 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 recristalización en metanol proporcionan 15,8 g. de éster etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
15 (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
20 con 2,2 g, de butilamina (0,03 moles) a 90°C durante 1 hora. Después de este período la mezcla se enfría y se diluye con 20 ml. de agua y el precipitado cristalino blanco se separa por filtración. La recristalización en éter 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.
25

415941



Ejemplo 2

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

5 a) Ester dietílico del ácido [1-(4-picolil)-5-pirazolil-7-amino]metilenmalónico

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-7-amino]metilenmalónico, (65%), p. de f. 95-97°C.

15 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-7-amino]metilenmalónico (0,25 moles) se calientan a 240°C durante 15 minutos. Se enfría el aceite de color oscuro y se añaden 200 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.

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

25 En 20 ml. de ácido acético se disuelven 3 g. de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-picolil)-1H-pirazolo-

41394



3,4-bpiridin-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-
5 -hidroxi-1H-pirazolo3,4-bpiridin-5-carboxílico. La recristalización en ácido acético proporciona 1,8 g. (87%), p. de f. 275°C.

d) Ester etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo3,4-bpiridin-5-carboxílico

10 4,1 g. de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1H-pirazolo3,4-bpiridin-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,
15 po, 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-pirazolo3,4-bpiridin-5-carboxílico y se recristaliza en metanol, rendimiento 2 g. (42,5%), p. de f. 180°C.

20 e) Ester etílico del ácido 4-dietilamino-1H-pirazolo3,4-bpiridin-5-carboxílico

1,2 g. de éster etílico del ácido 4-etoxi-1H-pirazolo3,4-bpiridin-5-carboxílico (0,05 moles) y 1,4 g. de dietilamina (0,02 moles) se calientan a 70°C durante
25 30 minutos. La adición de 5 ml. de agua hace que precipite el

413941



éster etílico del ácido 4-dietilamino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, que se separa por filtración y se lava con agua, rendimiento 0,8 g. (61%), p. de f. 186°C.

Los siguientes compuestos se preparan por el
5 método de los Ejemplos 1 y 2.

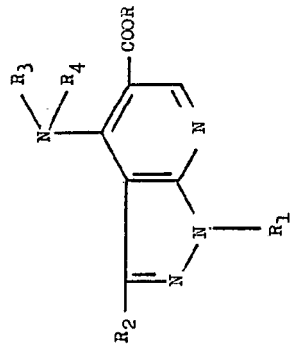
13.4.73
FC



1973

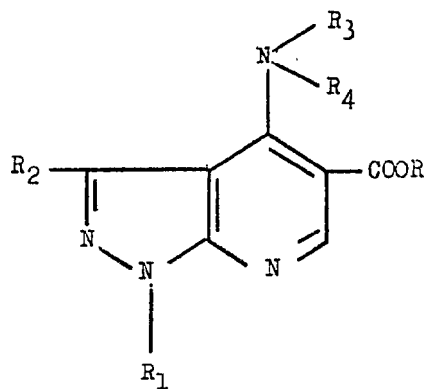
413941

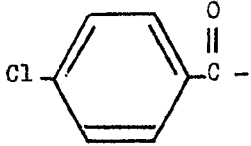
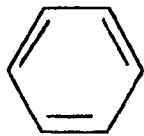
413941



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	-		

413049



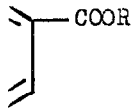
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R
3	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH
4		CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH
5	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H
6	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	CH
7	H	H		H	CH
8	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	H
9	H	H	CH ₃ CO	H	H

19  1973

413941

-R₃

-R₄



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

413941

19



Ejemplo 10

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

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-vutilamino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilico.

a) Ester dietílico del ácido [3-(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 periodo, 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%).

b) Ester etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilisoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilico

413941



50 g. de $\text{[3-metil-5-isoxazolil]-amino-7-metilen-7malónico}$ (0,19 moles) son añadidos rápidamente a 250 ml. de éter difenílico sometido a reflujo de modo intenso. Transcurridos 7 minutos, se enfría rápidamente la mezcla de reacción. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo aceitoso cristaliza después de añadir 100 ml. de metanol. La recristalización en metanol proporciona 20 g. (48%) del éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilisoxazolo- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$, p. de f. 150-152°C.

10 c) Ester etílico del ácido 4-etoxi-3-metilisoxazolo- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$

22,2 g. del éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilisoxazolo- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$ (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 yoduro de etilo (0,2 moles). La mezcla se calienta con agitación 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- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$ (73%), p. de f. 62°C.

20 d) Ester etílico del ácido 4-butilamino-3-metilisoxazolo- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$

25 g. de éster etílico del ácido 4-etoxi-3-metilisoxazolo- $\text{[3,4-b-7piridin-5-carboxílico]}$ (0,113 moles) se disuelven en 100 ml. de benceno y después que se añaden 8 g de bu-

413941

19



tilamina (0,23 moles), se somete la solución a reflujo durante 12 horas. El disolvente se separa por destilación y el éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metilsoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico residual se recristaliza en ligrofna, 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-butilamino-3-metilsoxazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (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 filtración y el disolvente se elimina en vacío. El residuo que queda 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 orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. La recristalización del residuo aceitoso proporciona 216 g del éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-hidroxipiridin-5-carboxílico, (72%), p. de f. 134-136°C.

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),

413941



250 ml de oxidloruro de fósforo y 1 ml de piridina se calientan durante 3 horas a 40°C con agitación. Después de este período, la temperatura se eleva hasta 70°C y se mantiene durante 3 horas. La mezcla es agitada a 100°C durante 3 horas más.

5 El exceso de oxidloruro de fósforo se elimina en vacío 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 éter. Las capas etéreas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se destila el disolvente. Al

10 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-

15 -2-cloro-3-(α -cloro)vinilpiridin-5-carboxílico, (59%), p. de f. 41-42°C.

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 período 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

25 horas, el disolvente se separa por destilación y el residuo cris-

413941



talino se trata con 100 ml de agua. La filtración proporciona 22,6 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo- $\left[3,4-b\right]$ piridin-5-carboxílico (82%), el cual es recristalizado en metanol, p. de f. 172-174°C.

5

Ejemplo 12

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

5 g del éster etílico del ácido 4-butilamino-3-metil-1H-pirazolo $\left[3,4-b\right]$ 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 $\left[3,4-b\right]$ piridin-5-carboxílico. La filtración y la recristalización en dimetilformamida proporciona 3,6 g (77%), p. de f. 245-250°C.

15

Ejemplo 13

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

20 a) Ester etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-cloropiridin-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 50 ml. de oxiclорuro de fósforo durante 24 horas a 60°C. Después de este tiempo

25



po, 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 reunen, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan hasta sequedad. La recristalización del residuo en ligrofina proporciona 2,5 g de éster etílico del ácido 3-acetil-4-butilamino-2-cloropiridin-5-carboxílico, p. de f. 140°C.

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

10 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 a reflujo durante 5 horas. Después de este tiempo, se añaden 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

Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-

20 -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 25 11, empleando 5-aminoisoxazol en lugar de 3-metil-5-aminoisoxa-

413941

19 43



zol.

5 6,3 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 disolven-
te se elimina en vacío. Al residuo aceitoso restante se añaden 100
10 ml de oxiclорuro de fósforo. La mezcla de reacción se calienta a
100°C durante 7 horas con agitación. El oxiclорuro de fósforo en
exceso se separa por destilación y el residuo se vierte en agua-
-hielo, seguido por neutralización con una solución saturada de
bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae tres veces con por-
ciones de 200 ml de cloroformo. Las capas orgánicas se reúnen, se
15 secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. La re-
cristalización proporciona 8 g de 4-butilamino-2-cloro-5-etoxi-
carbonilpiridin-3-aldehído, p. de f. 86-88°C, rendimiento 28%.

b) Ester etílico del ácido 4-butilamino-1H-pirazolo[3,4-b]7-
piridin-5-carboxílico.

20 2,8 g de 4-butilamino-2-cloro-5-etoxicar-
bonilpiridin-3-aldehído (0,01 moles) se disuelven en 10 ml de al-
cohol 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
25 de ácido 4-butilamino-1H-pirazolo-3,4-b]7piridin-5-carboxílico



se filtra y recristaliza en éter dietílico, p. de f. 181°C, rendimiento 2,2 g (84%).

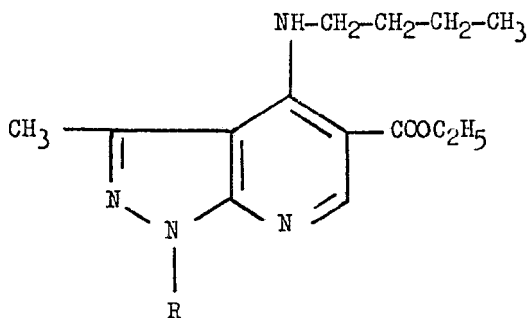
Ejemplo 15

Ester etílico del ácido 4-butilamino-1,3-
 5 -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-10 -5-carboxílico (0,033 moles), que se ha obtenido en el Ejemplo 11(f). La temperatura se mantuvo 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 15 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

20 R:



413941

19



<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

5

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-pirazolo-
[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

10

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

15

20

b) Ester etílico del ácido 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo-
[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 oxocloruro de fósforo se somete

25

413941



a reflujo durante 4 horas. Luego el oxícloruro 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.

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

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

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

41394



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 resul-
tante disuelto en éster anhidro forma con una solución alcohólica
5 de cloruro de hidrógeno la sal clorhidrato, p. de f. 153-154°C
(acetato de etilo).

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en los Estados Unidos de América, el 5 de Agosto de
1.971, bajo el número 169.536, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.
10

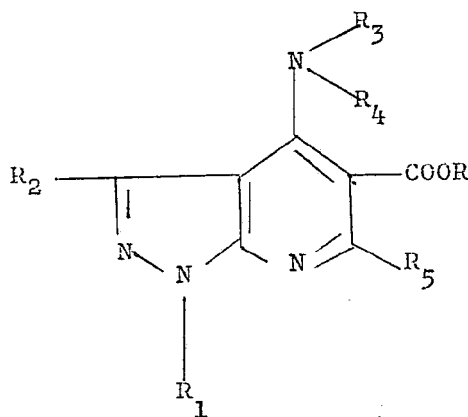
REIVINDICACIONES

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 que se recogen en
15 las reivindicaciones siguientes:

13.4.73
FC



1a.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados amínicos de ácidos pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílicos de la fórmula



10

15

20

25

en donde R es hidrógeno o alcoholo de hasta 12 átomos de carbono, R₁ es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenil-alcoholo inferior, benzoílo o benzoílo sustituido, R₂ es hidrógeno, fenilo o alcoholo inferior, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, alcoholo inferior, alquenilo inferior, alcanóilo inferior, fenilo, R₆,R₇-fenilo, R₆,R₇-fenil-alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior, R₆,R₇-benzoílo, R₆,R₇-fenil-alcanóilo inferior, alca-
nosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, R₆,R₇-bencenosul-
fonilo, ó R₃ y R₄ junto con el nitrógeno al que están uni-
dos forman uno de los heterociclos R₈,R₉-pirrolidino, R₈,
R₉-piperidino, R₈,R₉-pirazolilo, R₈,R₉-pirimidinilo, R₈,
R₉-piridazinilo, R₈,R₉-dihidropiridazinilo ó R₈,R₉-pípera

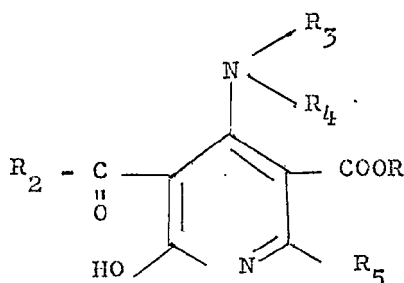
41394

29 OCT 1963



zinilo, R_5 es hidrógeno, alcoholo inferior, R_6, R_7 -fenilo
 ó R_6, R_7 -fenil-alcoholo inferior, R_6 y R_7 son cada uno hi
 drogeno, halógeno, alcoholo inferior, trifluorometilo;
 amino o carboxi, R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno, alcoholo-
 5 -inferior ó hidroxí-alcoholo inferior, y sus sales por adi
 ción de ácido, caracterizado por hacer reaccionar un com
 puesto de la fórmula:

10



15

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son como se han definido ante
 riormente, con un oxihalogenuro de fósforo y luego con una
 hidrazina de la fórmula R_1NH-NH_2 , en donde R_1 es como se
 ha definido anteriormente.

20

2a.- Un procedimiento según la reivindicación
 1a, en donde R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior.

3a.- Un procedimiento según la reivindicación
 1a, en donde R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior y R_5 es
 hidrógeno o alcoholo inferior.

25

4a.- Un procedimiento según la reivindicación
 1a, en donde R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior, R_2 es

9.10.75

- 40 -

C



hidrógeno o alchilo inferior, R_3 es alcoholo inferior, R_4 es hidrógeno o alcoholo inferior y R_5 es hidrógeno o alcoholo inferior.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, $-NR_3R_4$ es alcoholo inferior-piperazinilo o piperidino y R_5 es hidrógeno o alcoholo inferior.

10 6a.- 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.

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

Madrid, 20 OCT. 1975

P.A.

20

Alberto de
For Forde

25

910.75

JMM/.