

F.C. 13-I-76

426359

30 1973



P - 57.515

M-361120-H

Memoria descriptiva

CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

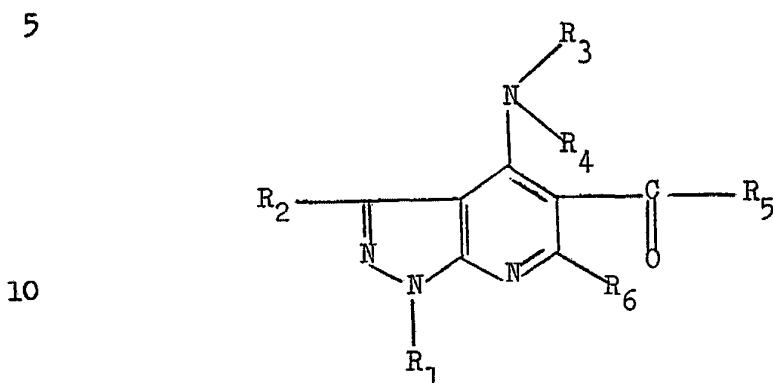
entidad norteamericana

con domicilio en Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, Nueva Jersey, Estados
Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS
AMINICOS DE PIRAZOLOPIRIDINCETONAS"
(Clase Internacional CO7d)



La D.O.S. 2.225.433, publicado el 7 de diciembre de 1972, describe derivados amínicos de pirazolo[3,4-B]piridina-5-cetonas así como sus sales, útiles como anti-inflamatorios, y que tienen la fórmula siguiente:



en la que R_1 es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo o fenil-
 -alcoholeno inferior, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, ca
 15 da uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, alcoholo inferior, alcanóilo
 inferior, halo-alcanóilo inferior, R_7, R_8 -fenilo, fenil-alcoholi
 leno inferior, di-alcoholamino inferior-alcoholeno inferior,
 o bien R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están
 unidos, forman uno de los núcleos heterocíclicos R_9, R_{10} -aziri
 20 dinilo, R_9, R_{10} -pirrolidino, R_9, R_{10} -piperidino, R_9, R_{10} -pirazo
 lilo, R_9, R_{10} -pirimidinilo, R_9, R_{10} -piridazinilo o R_9, R_{10} -pipe
 razinilo, R_5 es alcoholo inferior, cicloalcoholo, fenilo o
 R_7, R_8 -fenilo, R_6 es hidrógeno, alcoholo inferior, o fenilo,
 cada uno de R_7 y R_8 es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo,
 25 y cada uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno, alcoholo inferior o hi-

426359

30 MAYO



droxi-alcoholo inferior, y sales de adición de ácido.

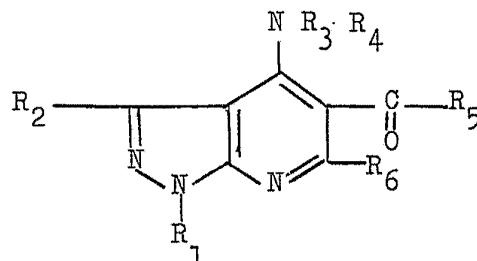
Se ha descrito que estos compuestos poseen propiedades anti-inflamatorias y son útiles como agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para reducir estados inflamatorios locales tales como las de naturaleza edematosa o resultantes de la proliferación de tejido conjuntivo en diversas especies de mamíferos tales como ratas, perros, etcétera, tal como se indica por el ensayo del edema producido por la carragenina en las ratas.

Datos anti-inflamatorios representativos, basados en el ensayo del edema producido por la carragenina, para los compuestos descritos en D.O.S. 2.225.433, se muestran en la Tabla I.



30 MAYO 1974

TABLA I



Com- pues to Núm.	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>NR₃R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	(1) DI ₅₀ Anti- infla- mato- ria	(2) Diu- ré- ti- ca
1	H	H	NH ₂	fenil	H	38	4
2	H	H	NH ₂	fenil	fenil	130	2
3	H	H	NH ₂	p-Cl-fenil	H	150	
4	H	CH ₃	NH ₂	fenil	H	85	1
5	H	H	NH-n-butil	fenil	H	170	
6	H	H	NH-n-butil	fenil	fenil	150	0
7	H	CH ₃	NH-sec-butil	fenil	H	150	0
8	H	H	NH-fenil	fenil	H	150	
9	C ₂ H ₅	H	NH-sec-butil	fenil	H	>150	0
10	C ₂ H ₅	H	NH-n-butil	fenil	H	80	2
11	C ₂ H ₅	H	NH-fenil	fenil	H	>150	
12	C ₂ H ₅	H	NH-fenil	metil	H	160	
13	H	H	NH(CH ₂) ₃ -N Me ₂	fenil	H	160	
14	C ₂ H ₅	H	NH ₂	metil	H	120	3

426359

(cont.) TABLA I

	Com- pues- to Núm.	R ₁	R ₂	NR ₃ -R ₄	R ₅	R ₆	(1) DI ₅₀ Anti- infla- mato- ria	(2) Diu- ré- ti- ca
5	15	C ₂ H ₅	H	NH-n-butyl	metil	H	> 47	3
	16	C ₂ H ₅	H	NH-sec-butyl	metil	H	> 47	3
	17	bencil	H	NH ₂	fenil	H	200	
10	18	H	H	NH ₂	p-Cl-fenil	H	150	
	19	C ₂ H ₅	H	NH-sec-butyl	etil	H	115	1
	20	C ₂ H ₅	H	NH ₂	fenil	H	39	4
	21	C ₂ H ₅	H	NH-sec-butyl	n-propil	H	92	0
	22	H	H	NH ₂	p-MeO-fenil	H	100	2
15	23	H	H	NH ₂	p-CH ₃ -fenil	H	>150	3

(1) Actividad anti-inflamatoria, determinada de acuerdo con el ensayo normalizado del Edema producido por la Carragenina en las ratas. Los valores representan la DI₅₀ en mg/kg. DI₅₀ = dosis que produce un 50% de inhibición del edema.

(2) Actividad diurética determinada conforme a una escala de 0 a 4, en la que 0 denota actividad nula, 1 denota hasta un 40% del efecto de la teofilina; 2 denota del 40 al 80% del efecto de la teofilina; 3 denota una efectividad semejante a la de la teofilina, y 4 denota una efectividad mayor que la

426359

30 MAYO 1974



de la teofilina.

Como puede verse por la Tabla I, los compuestos que tienen la sustitución mínima en las diversas posiciones exhiben los mayores niveles de actividad anti-inflamatoria. Así, el compuesto 1, en el que R_5 es fenilo y en el que se han efectuado las sustituciones mínimas posibles en los otros diversos puntos, es decir, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 son todos ellos hidrógeno y son con mucho los agentes anti-inflamatorios más activos tal como se determina por el ensayo normalizado del Edema producido por la Carragenina en las ratas, y el compuesto 20, que difiere del compuesto 1 por sustitución con el grupo etilo en la posición R_1 . No obstante, cualquier sustitución adicional en los diversos puntos, da por regla general como resultado un descenso acusado de la actividad anti-inflamatoria hasta niveles en los que los compuestos no son comercialmente competitivos como agentes anti-inflamatorios.

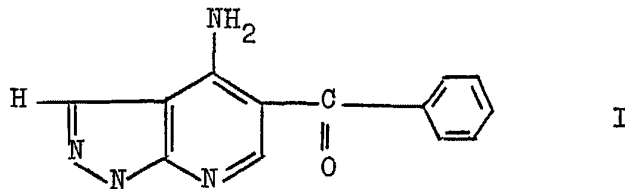
Si bien los compuestos menos sustituidos de la serie, esto es, los compuestos 1 y 20, presentan un interés especial como agentes anti-inflamatorios debido a su alto nivel de actividad anti-inflamatoria, su potencial terapéutico está disminuido por sus acusados niveles de actividad diurética. La sustitución en las diversas posiciones hace descender la actividad diurética a niveles aceptables (de 0 a 2). Sin embargo, a medida que disminuye la actividad diurética se produce también un descenso acusado de la actividad anti-inflamatoria, has

426359

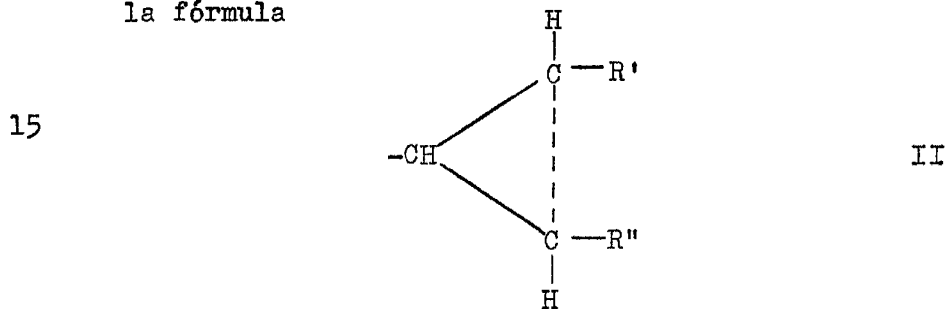


ta niveles tales que los compuestos ya no son comercialmente competitivos como agentes anti-inflamatorios.

Se ha descubierto ahora, sin embargo, en el caso del compuesto 1, en el que R₅ es fenilo y las restantes posiciones están insustituidas, esto es,



que la sustitución en la posición R₄ con un grupo muy limitado de sustituyentes alcohilo de cadena ramificada que tienen la fórmula



en la que R' y R'' son, cada uno de ellos, independientemente hidrógeno o metilo y en la que la línea de trazos indica un enlace que forma un anillo de ciclopropano, o dos átomos de hidrógeno, da como resultado compuestos que tienen un nivel aceptablemente bajo de actividad diurética y un nivel de actividad anti-inflamatoria semejante a o mayores que los niveles de actividad del compuesto insustituido 1 ó el compuesto

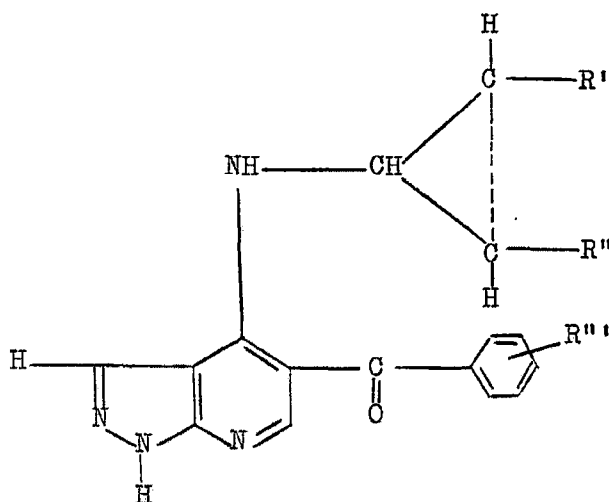


20 derivado del mismo por sustitución con el grupo etilo en la posición R_1 . Se ha encontrado también, contrariamente a la tendencia de la Tabla I, que esta combinación deseable de actividad diurética baja y actividad anti-inflamatoria alta se mantiene cuando el anillo fenilo de la posición R_5 de la Fórmula I arriba indicada se sustituye con un grupo halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior.

La presente invención está orientada, por consiguiente, a compuestos de la fórmula

10

15



III

en la que cada uno de R' y R'' son independientemente hidrógeno o metilo, R''' representa hidrógeno, halógeno, alcoholo C_1-C_4 ó alcoxi inferior C_1-C_4 , y la línea de trazos representa un enlace que forma un anillo de ciclopropano, o dos átomos de hidrógeno.

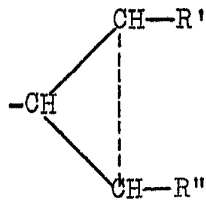
Como se ha mencionado con anterioridad, el compuesto de la Fórmula III anterior posee una combinación excepcio

426359

30 MAYO



nal de actividad anti-inflamatoria elevada y un nivel insignificante de actividad diurética, siendo atribuible dicha combinación excepcional a, y estando caracterizada por una sustitución con un grupo alcoholo de cadena ramificada en la posición R_4 , siendo dicha sustitución con alcoholo de la fórmula general

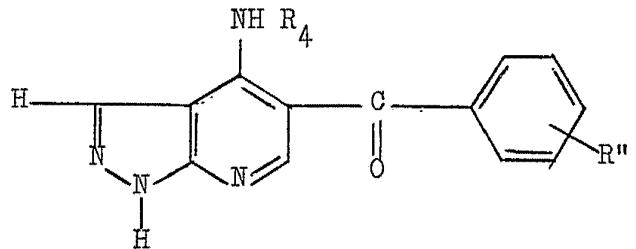


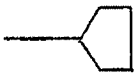

y comprendiendo isopropilo, sec-butilo, 3-pentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo y 2,3-dimetilciclopropilo.

15 La Tabla II, que compara la actividad anti-inflamatoria de los compuestos representativos de la Fórmula III con la actividad anti-inflamatoria de los compuestos que difieren solamente en que contienen grupos alcoholo en la posición R_4 homólogos con los grupos alcoholo de la Fórmula II, es indicativa adicionalmente de la actividad y el alcance excepcionales de los compuestos de la presente invención.



TABLA II




Com- puesto Núm.	<u>R₄</u>	<u>R''</u>	<u>P.F.</u>	D.I. ⁵⁰ Anti- infla- matoria
24 ^x	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	H	174-175	39
25 ^x	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	p-Cl	216-218	42
26 ^x	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	p-CH ₃	203-204	65
27 ^x	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	p-CH ₃ O	196-197	47,5
28	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	237-239	150
29	-CH(CH ₃)C(CH ₃) ₃	H	247-250	150
30	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H	291-292	150
31	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	178-182	170
32	-CH(CH ₃) _n -C ₃ H ₇ ·HCl	H	137-141	83
33		H	248-250	150
34 ^x		H	256-258	26

426359



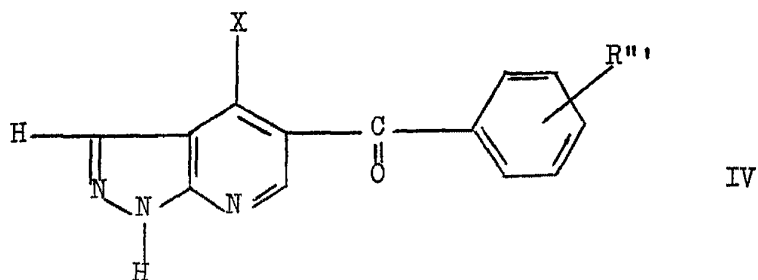
TABLA II (cont.)

<u>Com- puesto Núm.</u>	<u>R₄</u>	<u>R''</u>	<u>P.F.</u>	<u>D.I.50 Anti- infla- matoria</u>
5 35	$-\text{CH}_2-$ 	H	274-276	130
36	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	133-135	110
37*	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	H	191-193	14,5

10 * Compuestos de la presente invención.

Los productos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar una 5-benzoil-4-alcoxi ó halo-1H-pirazo lo[3,4-b]piridina, que tiene la fórmula

15

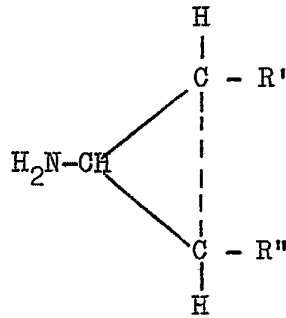


20

en la que X es cloro, bromo o alcoxi y R''' es como se ha definido previamente, con una amina de la fórmula



30 MAYO 1974



5

en la que R' y R'' son como se ha definido previamente. Esta reacción se efectúa tratando las sustancias reaccionantes bien sea a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. En algunos casos puede ser ventajoso hacer uso de un autoclave.

10 La preparación del material de partida de Fórmula IV, en la que R''' es hidrógeno y X es alcoxi, donde el grupo alcoxi es etoxi, se ilustra en el Ejemplo 1, partes (a) a (d). El grupo R'' puede variarse empleando un éster etílico de un ácido benzoil-acético sustituido con etoxi-metileno, en el procedimiento del Ejemplo 1(a). El grupo alcoxi (X) puede variarse
 15 empleando otro haluro de alcoholo en lugar del yoduro de etilo utilizado en el Ejemplo 1(c). Alternativamente, el producto hidroxilado del Ejemplo 1(b) puede hacerse reaccionar con un haluro de fósforo apropiado tal como el oxiclorigo de fósforo para formar eventualmente un material de partida de la
 20 Fórmula IV en la que X es cloro o bromo.

Los compuestos de la Fórmula III forman sales, las cuales son también parte de esta invención. Las sales incluyen sales de adición de ácido, en particular los compuestos
 25 salinos no tóxicos y fisiológicamente aceptables. Las bases

426359

30



de fórmula III forman sales por reacción con una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos que proporcionan sales de adición de ácido incluyendo, por ejemplo, los halohidratos (en especial el clorhidrato), sulfato, nitrato, fosfato, oxalato, tartrato, malato, citrato, acetato, ascorbato, succinato, bencenosulfonato, toluensulfonato, ciclohexanosulfonato, ciclohexanosulfamato, etc. Las sales de adición de ácido proporcionan con frecuencia un medio conveniente para aislar el producto, p.ej., por formación y precipitación de la sal en un disolvente apropiado en el cual sea insoluble la sal, y luego, después de la separación de la sal, neutralización con una base tal como hidróxido de bario o hidróxido de sodio, para obtener la base libre de la Fórmula III. Otras sales se pueden formar después, a partir de la base libre, por reacción con un equivalente de ácido.

Los compuestos de esta invención poseen propiedades anti-inflamatorias y son útiles como agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para reducir estados inflamatorios localizados tales como los de naturaleza edematosa o los resultantes de la proliferación de tejido conjuntivo en diversas especies de mamíferos tales como ratas, perros, etcétera, cuando se administran por vía oral en dosis de aproximadamente 5 a 50 mg/kg/día, preferiblemente de 5 a 25 mg/kg/día, en dosis simples o divididas en 2 a 4 dosis parciales, tal como se indica por el ensayo del edema producido por la carragenina en



las ratas. La sustancia activa se puede utilizar en composiciones tales como tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones que contengan hasta aproximadamente 300 mg por unidad de dosificación de un compuesto o mezcla de compuestos de la Fórmula I ó sales fisiológicamente aceptables de adición de ácido o de amonio cuaternario de los mismos. Dichas sustancias activas se pueden mezclar de una manera convencional con un vehículo o medio fisiológicamente aceptable, o con un excipiente, aglutinante, agente de conservación, estabilizador, aromatizante, etc., tal como convenga a la técnica farmacéutica aceptada. Pueden utilizarse también preparaciones para uso tópico que contienen aproximadamente de 0,01 a 3 por ciento en peso de sustancia activa en una loción, pomada o crema.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están expresadas en la escala centígrada.

Ejemplo 1

5-Benzoil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

a) Ester etílico del ácido /771-(2-furil)metilpirazolil/7amino/7metilen/7benzoilacético

163 g de 1-(2-furil)metil-5-aminopirazol (1 mol) y 248 g de éster etílico del ácido etoximetilen-benzoil-acético (1 mol), se calientan a 130°C hasta que ya no se separa más alcohol por destilación (aproximadamente 1 hora). El residuo aceitoso cristaliza y produce, por enfriamiento y recristaliza

426359



80 MAYO 1974

ción a partir de hexano, 310 g de éster etílico del ácido
1-(2-furil)metil-5-pirazolil/mino/metilen/benzoilacético
(85%), p.f. 75 a 77°C.

5 b) 5-Benzoil-4-hidroxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo/3,4-b/-
-piridina

36,5 g de éster etílico del ácido 1-(2-furil)
metil-5-pirazolil/mino/metilen/benzoil-acético se disuelven
en 50 ml de éter difenílico y se calientan a reflujo a 260°
durante 30 minutos. La destilación del disolvente produce un
10 aceite oscuro, el cual cristaliza por adición de metanol. La
recristalización en alcohol butílico da 20 g de 5-benzoil-4-
-hidroxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina (61%),
p.f. 102°C.

15 c) 5-Benzoil-4-etoxi-1-(2-furil)metil-1H-pirazolo/3,4-b/-
-piridina

3,3 g de 5-benzoil-4-hidroxi-1-(2-furil)metil-1H-
-pirazolo/3,4-b/ piridina (0,01 mol) se disuelven en 20 ml de
dimetilformamida. Se añaden 2,8 g de carbonato de potasio y
3,1 g de yoduro de etilo, y se calienta la mezcla durante 12
20 horas a 60°. Se separa por filtración el exceso de carbonato
de potasio, y se añade agua. Precipita 5-benzoil-4-etoxi-1-
-(2-furil)metil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina, que se recristali-
za en hexano, con un rendimiento de 3 g (86%), p.f. 70°.

25 d) 5-Benzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina

1,7 g de 5-benzoil-4-etoxi-1-(2-furil)metil-1H-pira

30 MAYO



zolo(3,4-b)piridina (0,005 moles) se disuelven en 5 ml de éter dimetílico de dietilenglicol, se añaden 1,1 g de dióxido de selenio y se calienta la mezcla con agitación a 160°. Después de la adición de una gota de agua, se mantiene la temperatura durante 1 hora. Se filtra la mezcla en caliente, y precipita 5-benzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina al enfriar. La recristalización en butanol produce 1 g (7,7%), p.f. 195 a 197°C.

e) 5-Benzoil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

2,6 g de 5-benzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina (0,01 mol) y 10 ml de sec-butilamina se calientan a reflujo durante 10 horas. Pasado este tiempo, se separa a vacío el exceso de amina y se recristaliza el residuo de 5-benzoil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina; p.f. 174-175°, rendimiento 87%.

Ejemplo 2

5-p-Clorobenzoil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

Empleando una cantidad equimolar de éster etílico del ácido etoximetilen-p-clorobenzoil-acético en sustitución del éster etílico del ácido etoximetilen-benzoil-acético utilizado en el Ejemplo 1a, y siguiendo en lo demás el procedimiento del Ejemplo 1 hasta la parte (d) inclusive, se prepara la 5-p-clorobenzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina.

Empleando el producto arriba indicado en lugar de la 5-benzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina utilizada en

426359

90

MAY 1974



el procedimiento del Ejemplo 1(e), se obtiene el producto del título, p.f. 216 a 218, rendimiento 88%.

Ejemplo 3

5-p-toluil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

5 Empleando el éster etílico del ácido etoximetilen-p-toluil-acético en sustitución del compuesto correspondiente en el Ejemplo 1(a), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el producto indicado arriba en el título, p.f. 203-204, rendimiento 91%.

Ejemplo 4

5-p-Metoxibenzoil-4-sec-butilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

10 Empleando el éster etílico del ácido etoximetilen-p-metoxibenzoil-acético en sustitución del compuesto correspondiente en el Ejemplo 1(a), y siguiendo el procedimiento del
15 Ejemplo 1, se obtiene el producto del título arriba indicado, p.f. 196-197, rendimiento 90%.

Ejemplo 5

5-Benzoil-4-ciclopropilamino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

20 2,6 g de 5-benzoil-4-etoxi-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina se disuelven en 50 ml de alcohol n-butílico, se añaden 10 ml de ciclopropilamina y se calienta la mezcla durante 10 horas en un autoclave a 160°. Pasado este período de tiempo, se elimina a vacío el exceso de disolvente y se cristaliza el residuo, obteniéndose 5-benzoil-4-ciclopropilamino-1H-pirazolo-
25 /3,4-b/7piridina, p.f. 256 a 258, rendimiento 84%.

426359

30 MAY 1973



Ejemplo 6

Monohidrato de 5-benzoil-4-isopropilamino-1H-pirazolo/3,4-b/
piridina

5 Empleado isopropilamina en sustitución de la ciclo
propilamina en el Ejemplo 5, se prepara el compuesto del título
arriba indicado, p.f. 191 a 193°, rendimiento 84%.

Ejemplo 7

Clorhidrato de 5-benzoil-4-ciclopropilamino-1H-pirazolo/3,4-b/
piridina (1:1)

10 0,1 mol de 5-benzoil-4-ciclopropilamino-1H-pirazolo-
/3,4-b/ piridina se suspende en 100 ml de metanol saturado con
HCl. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se elimi-
na el disolvente a vacío, y se disuelve el residuo en una pe-
queña cantidad de metanol. Por adición de éter, precipita el
15 clorhidrato de 5-benzoil-4-ciclopropilamino-1H-pirazolo/3,4-b/
piridina, p.f. 250 a 252°C.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en
los Estados Unidos de América, el 17 de Mayo de 1.973, bajo
el Nº 361.120, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

426359

30 MAY



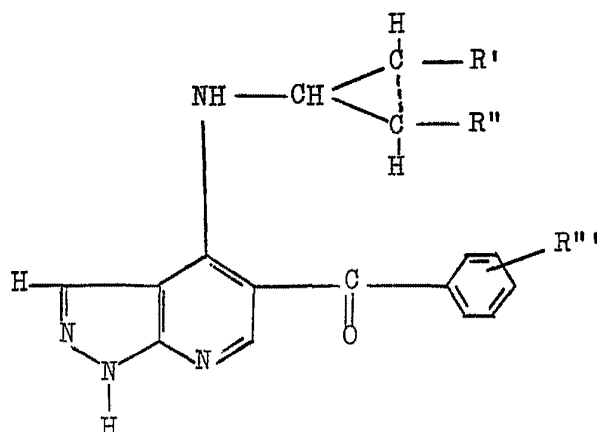
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre
 5 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen
 en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados amí-
 nicos de pirazolopiridincetonas de la fórmula

10

15

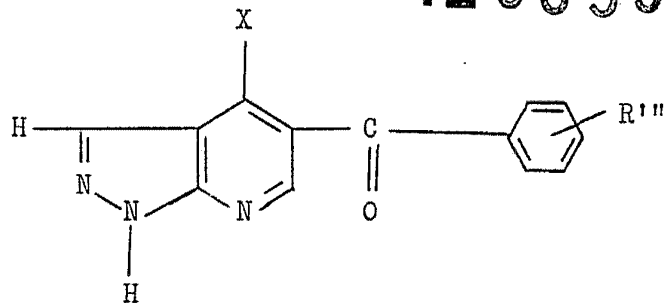


en la que R' y R'' son, cada uno de ellos, independientemente
 20 hidrógeno o metilo, R''' representa hidrógeno, halógeno, alco
 hilo C₁-C₄ ó alcoxi C₁-C₄, y la línea de trazos representa un
 enlace que forma un anillo de ciclopropano, o dos átomos de
 hidrógeno, caracterizado por el hecho de que se hace reaccio
 nar un compuesto de la fórmula

426359



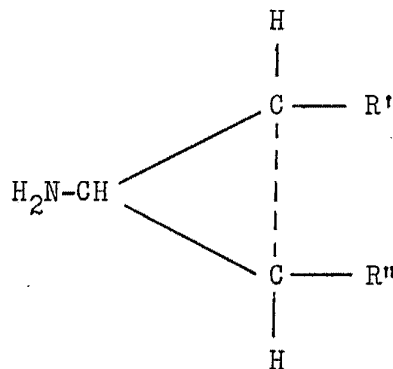
11 ABR. 1975



5

en la que X es cloro, bromo o alcoxi, con una amina de la fórmula

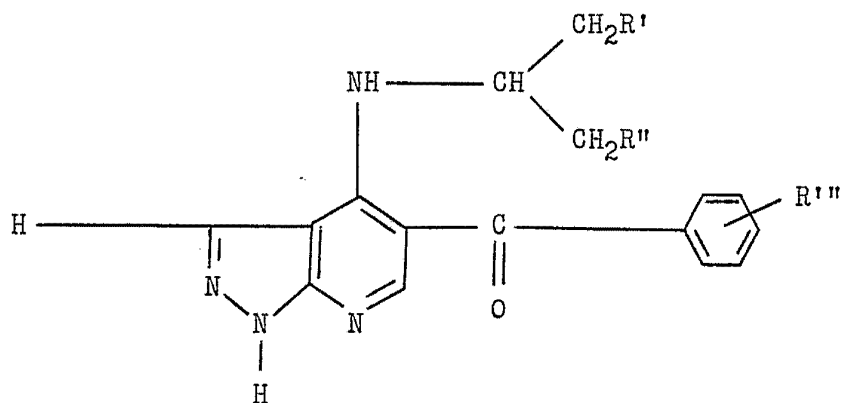
10



15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para preparar un compuesto de la fórmula

20



25

en la que R' y R'' son, cada uno de ellos, independientemente hidrógeno o metilo y R''' representa hidrógeno, halógeno, alcoholo C₁-C₄ ó alcoxi C₁-C₄, caracterizado por el hecho de que

2-1-75

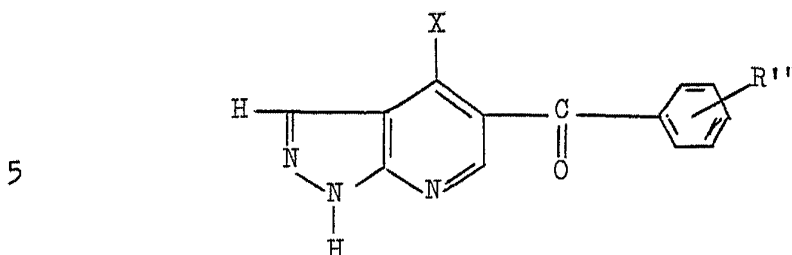
- 20 -

426359

30 MAYO 1970

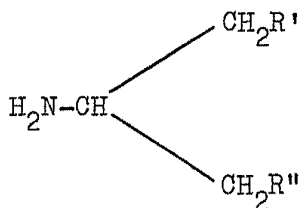


se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que X es cloro, bromo o alcoxi, con una amina de la fórmula

10



15

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en la que R''' es hidrógeno.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en la que R', R'' y R''' son todos ellos hidrógeno.

20 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en la que R' es metilo y R'' es hidrógeno.

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en la que R' es metilo, R'' es hidrógeno y R''' es hidrógeno.

25 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en la que R' es metilo, R'' es hidrógeno y R''' es pa-

21.5.74



ra-metilo.

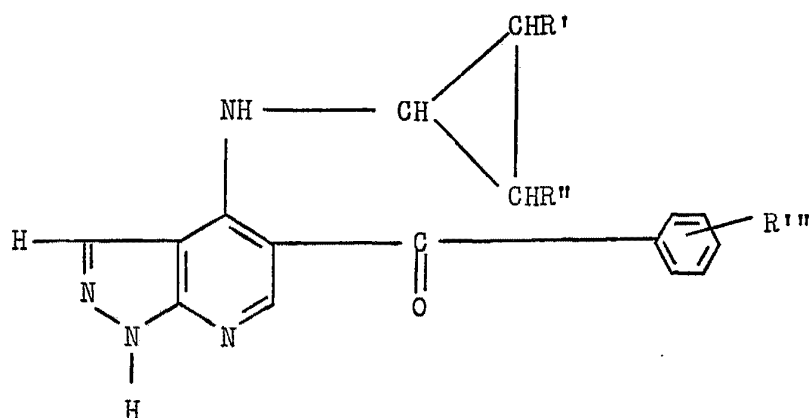
8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a en la que R' es metilo, R'' es hidrógeno y R''' es para-cloro.

5 9^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a en la que R' es metilo, R'' es hidrógeno y R''' es para-metoxi.

10^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a para preparar un compuesto de la fórmula

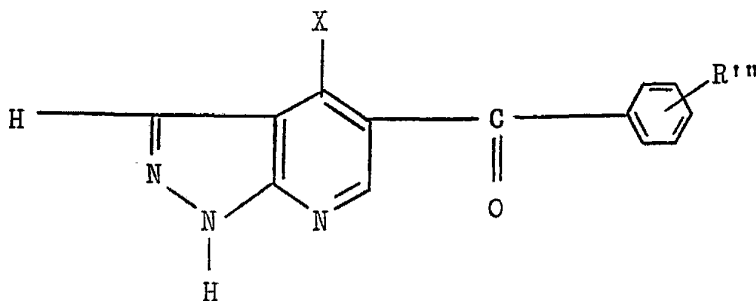
10

15



en la que R' y R'' son, cada uno de ellos, independientemente hidrógeno o metilo y R''' es hidrógeno, halógeno, alcoholo C₁-C₄ ó alcoxi C₁-C₄, caracterizado por el hecho de que se
20 hace reaccionar un compuesto de la fórmula

25



2-4-75

Rey

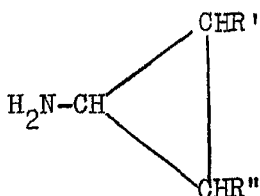
426359

30 MAYO 1974



en la que X es cloro, bromo o alcoxi, con una amina de la fórmula

5



10

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10ª en la que R''' es hidrógeno.

12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10ª en la que R' y R'' son, ambos, hidrógeno.

13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10ª en la que R', R'' y R''' son, todos ellos, hidrógeno.

15

14ª.- Un procedimiento para preparar derivados amínicos de pirazolopiridincetonas.

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

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

Madrid,

30 MAYO 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Pedida

21.5.74
AMC/