



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 462.700	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 28 Setiembre 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 26 43 753.6	32 FECHA 29-9-76	33 PAIS Rep. Fed. Alemana
---	---------------------	------------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1H-PIRAZOLO [3,4-6] PIRIDINAS"
--

71 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/677A)
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES) Josef Roch, Erich Müller, Berthold Narr, Josef Nickl y Walter Haarmann
--

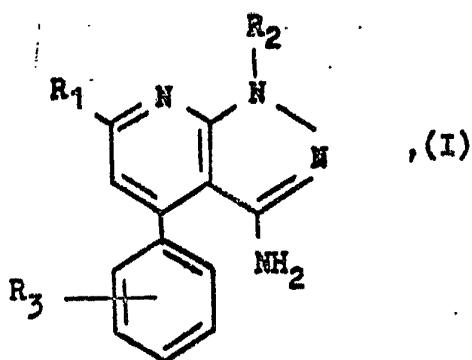
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.824)
--

IAR.

1 En la DT-OS 2.232.038 se describen ya 3-amino-
-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas, las cuales constituyen va-
rios productos intermedios para la producción de colo-
rantes, especialmente colorantes azoicos.

5 Se ha encontrado ahora que las nuevas 1H-pirazo-
lo[3,4-b]piridinas de la fórmula general



15 en la que

R₁ significa un grupo amino monosustituido o disustituido
con un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, de cade-
na recta o ramificada, con un grupo ciclohexilo, alilo --
y/o bencilo, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametil-
enimino, morfolino, piperazino, tiomorfolino, 1-óxido-tio-
morfolino o 1,1-dióxido-tiomorfolino, eventualmente mono-
sustituido o disustituido con un grupo metilo, hidroxime-
tilo, hidroxilo, fenilo y/o bencilo, los grupos 1,2,5,6-
-tetrahidropiridino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleino, in-
dolino o 3,6-etilen-hexametilenimino,

R₂ significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o ben-
cilo, y

R₃ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un gru-
po alcohol de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi

30

1 de 1 a 3 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, -
tienen valiosas propiedades farmacéuticas; además de unos
efectos antiflogísticos, especialmente antitrombóticos.

5 Por consiguiente, son objeto de la presente solicitud, las nuevas 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas de la fórmula I general anterior, y sus sales, fisiológicamente --
compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, así como
modos de procedimiento para su preparación, y los prepara
dos farmacéuticos que las contienen.

10 Para los significados mencionados en la definición del radical R₁, se consideran, por consiguiente, los de los grupos metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isoamilamino, hexilamino, bencilami
15 no, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, dipentilamino, N-metil-etilamino, --
N-metil-propilamino, N-metilhexilamino, N-etil-propilamino, N-etil-butilamino, N-etil-pentilamino, N-propil-butil
amino, N-butil-pentilamino, dialilamino, N-metil-ciclohexilamino, N-etil-ciclohexilamino, N-propil-ciclohexilami
20 no, N-butil-ciclohexilamino, N-pentil-ciclohexilamino, --
N-metil-bencilamino, N-etil-bencilamino, N-isopropil-bencilamino, N-isobutil-bencilamino, pirrolidino, piperidi--
no, metilpiperidino, dimetilpiperidino, hidroxipiperidi--
25 no, hidroximetilpiperidino, fenilpiperidino, bencilpiperi
dino, hexametenimino, morfolino, metilmorfolino, dime--
tilmorfolino, tiomorfolino, metiltiomorfolino, 1-óxido- -
-tiomorfolino, metil-1-óxido-tiomorfolino, 1,1-dióxido- -
-tiomorfolino, piperazino, N-metil-piperazino, N-fenil-pi
30 perazino, N-bencil-piperazino, 1,2,5,6-tetrahidropiperidi

1 no, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleino, indolino o 3,6-etilen
 -hexametenimino, para R_2 los del átomo de hidrógeno, y
 de los grupos metilo o bencilo y para R_3 , los de los áto-
 mos de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, y los de los gru-
 5 pos metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o isopropoxi.

Compuestos especialmente preferidos son, sin em-
 bargo, aquellos en los que

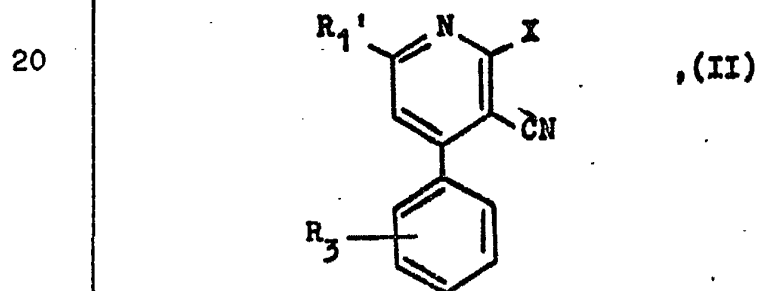
R_1 significa los grupos dietilamino, pirrolidino, piperi-
 dino, 3-metil-piperidino, hexametenimino, morfolino o -
 10 tiomorfolino,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, y

R_3 significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o los
 grupos metilo o metoxi.

15 Los nuevos compuestos de la fórmula I general -
 anterior pueden prepararse según el siguiente procedimien-
 to:

Reacción de una piridina de la fórmula general:

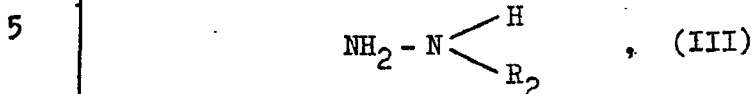


en la que

R_3 se define como al principio,

R'_1 significa un grupo piperazino protegido en posición 4
 por un grupo acilo y posee los significados mencionados -
 30

1 al principio para R_1 , y
X representa un grupo nucleófilo intercambiable, con una hidrazina de la fórmula general



en la que R_2 se define como al principio.

10 Como grupo denominado "sobrante activo" se considera para X, por ejemplo, el significado del átomo de cloro o de bromo o de un radical ariloxi, como el del grupo fenoxi.

15 La reacción se realiza, convenientemente, en un disolvente, como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, agua, etilenglicol, propilenglicol, 2-etoxietanol o en un exceso de la hidrazina utilizada de la fórmula general -- III, eventualmente en presencia de una base, tal como carbonato sódico, piridina, o en un exceso de la hidrazina utilizada, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 70 y 180°C, pero preferentemente a temperaturas entre 100 y 150°C. Sin embargo, la reacción puede realizarse también sin disolvente.

20 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden, en caso de que se desee, ser transformados en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

25 Como ácidos se han mostrado como adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, -- ácido tartárico, ácido maleico, o ácido fumárico.

30 Los compuestos de la fórmula general II, utiliza

1 dos como sustancias de partida, son nuevos y se pueden --
preparar según procedimientos en sí conocidos, a partir --
de las correspondientes 2,6-dihalógeno-piridinas, por --
reacción con una amina correspondiente de la fórmula --
5 H-R₁', a temperaturas elevadas, por ejemplo, a la tempera
tura de ebullición del disolvente utilizado.

Como ya se ha mencionado al principio, los nue-
vos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas --
propiedades farmacológicas, además de unos efectos anti--
10 flogísticos, especialmente antitrombóticos.

Por ejemplo, las sustancias

A = 3-amino-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b7-piridi-
na,

15 B = 3-amino-4-fenil-6-tiomorfolino-1H-pirazolo/3,4-b7-pi-
ridina,

C = 3-amino-4-fenil-6-piperidino-1H-pirazolo/3,4-b7-piri-
dina,

D = 3-amino-6-(3-metilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4
-b7-piridina,

20 E = 3-amino-6-hexametilenimino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b7
piridina,

F = 3-amino-6-dietilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b7-piri-
dina,

25 G = 3-amino-4-(4'-metoxi-fenil)-6-piperidino-1H-pirazolo-
3,4-b7-piridina y

H = 3-amino-4-(4'-fluoro-fenil)-6-hexametilenimino-1H-pi-
razolo-/3,4-b7-piridina, en comparación con I = 3,6-diami-
no-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b7-piridina, se estudiaron en
cuanto a sus efectos biológicos.

30 1. Determinación de la aglomeración de tromboci

1 - tos según Born y Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)):

5 La aglomeración de trombocitos se midió en plasma rico en plaquetas, de individuos de ensayo sanos. Para ello, se determinó fotométricamente y se registró el curso de la modificación de la densidad óptica, después de -
10 adición de colágeno comercial de la firma Hormonchemie, - Munich, el cual contiene 1 mg de fibrillas de colágeno -- por ml. Partiendo del ángulo de pendiente de la curva de densidades se dedujo la velocidad de aglomeración (V_{max}). El punto de la curva para el que había la máxima permeabilidad a la luz, sirvió para el cálculo de la "densidad óptica" (O.D.).

15 Las dosis de colágeno se eligieron lo más pequeñas posible, pero de todos modos tales que resultara una aglomeración irreversible. Para provocar una máxima aglomeración, se añadieron aproximadamente 0,01 ml de la solución de colágeno a 1 ml de plasma rico en plaquetas.

20 Las sustancias se incubaron, antes de provocarse la aglomeración durante 10 minutos a 37°C, con el plasma. Las sustancias se disolvieron con algo de ácido clorhídrico o dimetilformamida, y se diluyeron con agua destilada hasta la concentración final deseada.

25 Se determinó la DE_{50} , es decir, la dosis que -- producía una inhibición de 50% de la aglomeración en comparación con testigos.

30

Sustancia	DE ₅₀ μ Mol/l
A	1
B	0,04
C	0,4
D	0,3
E	0,04
F	0,3
G	1
H	0,3
I	100

2. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar, se determinó orientativamente, con ratones blancos - (tiempo de observación: 14 días) después de administración oral de una dosis en una sola vez:

Sustancia	Toxicidad aguda
A	250 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
B	250 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
C	250 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
D	250 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
E	5.000 mg/kg (murieron 3 de 10 animales)
F	1.500 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
G	1.500 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)
I	1.500 mg/kg (murieron 0 de 10 animales)

Los nuevos compuestos de la fórmula general I - preparados de acuerdo con la invención, y sus sales fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos y orgánicos, son, por consiguiente, adecuados especialmente para la profilaxis de tromboembolias arteriales y de enfermeda

1 des oclusivas arteriales, y pueden incorporarse para su -
administración farmacéutica, en las formas de administra-
ción farmacéuticas usuales, tales como tabletas, grageas,
5 cápsulas, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmen-
te en combinación con otras sustancias activas. La dosis
individual asciende, en tal caso, para los adultos, conve-
nientemente a 50-200 mg, pero preferentemente a 120-170 -
mg, de 3 a 4 veces por día.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más
10 detalle la invención:

Advertencia:

En el caso de los datos de puntos de fusión se
trata de puntos de fusión no corregidos.

Ejemplos para la preparación de los compuestos
15 de partida:

Ejemplo A

2,6-dihidroxi-4-fenil-nicotinonitrilo

84 g (1 mol) de cianacetamida y 192 g (1 mol) -
de éster etílico de ácido benzoilacético se disuelven en
20 200 ml de etanol absoluto, calentando. Seguidamente, a la
solución obtenida se añade lentamente, gota a gota, conti-
nuando el calentamiento, una solución de 56 g (1 mol) de
hidróxido potásico en 200 ml de etanol absoluto, en el --
transcurso de aproximadamente 2 horas. Finalmente, la mez-
25 cla obtenida se calienta a reflujo durante alrededor de -
20 horas, separándose gradualmente la sal potásica del --
2,6-dihidroxi-4-fenilnicotinonitrilo. Después del enfria-
miento, se filtra con succión y se disuelve en 2 a 3 li-
tros de agua caliente. Acidificando mediante ácido clorhí-
30 drico concentrado se precipita luego el 2,6-dihidroxi-4-

1 -fenilnicotinonitrilo, en forma de precipitado cristalino de color marfil. Después del enfriamiento se filtra con succión, se lava con agua y con un poco de acetona, y se seca.

5 Rendimiento: 89 g (42% de la teoría); punto de fusión aproximadamente 280°C (descomposición).

Ejemplo B

2,6-dicloro-4-fenil-nicotinonitrilo

10 42,4 g (0,2 moles) de 2,6-dihidroxi-4-fenilnicotinonitrilo se calientan con 300 ml de oxiclورو de fósforo, en un recipiente de presión de vidrio, con agitación, durante 6 horas, a aproximadamente 180°C. Después de enfriar, se recoge la mezcla de reacción, en porciones, agitando, en una mezcla de hielo y agua (aproximadamente 3 litros). El precipitado que se separa, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Rendimiento: - -

15 47,4 g (95% de la teoría). El producto de reacción obtenido se disuelve en cloroformo (se separa por filtración un pequeño residuo) y se purifica a través de una corta columna de gel de sílice, mediante cloroformo como agente eluyente. Después de reunir y concentrar por evaporación las fracciones en cloroformo, se obtiene el 2,6-dicloro-

20 -4-fenil-nicotinonitrilo en forma de cristales casi incoloros. Rendimiento: 37,5 g (75% de la teoría); punto de fusión 167 a 169°C.

25

De manera análoga se preparó también

2,6-dibromo-4-fenil-nicotinonitrilo,

30 por reacción de 2,6-dihidroxi-4-fenil-nicotinonitrilo con oxibromuro de fósforo o con tribromuro de fósforo y tri--

1 - etilamina, pero en ambos casos sin presión.

Punto de fusión 186 a 188°C (acetato de etilo).

Ejemplo C

5 2-cloro-6-morfolino-4-fenil-nicotinonitrilo

Una suspensión de 24,9 g (0,1 moles) de 2,6-dicloro-4-fenil-nicotinonitrilo en 400 ml de etanol, se mezcla lentamente con 17,4 g (0,2 moles) de morfolina y, seguidamente, se calienta a reflujo durante alrededor de 2
10 horas. Ya durante la ebullición, pero sobre todo al enfriar la mezcla de reacción (enfriamiento eventual con hielo/agua) se separa el producto de reacción en forma de precipitado cristalino incoloro. Se filtra con succión; se lava muy a fondo con agua, y se seca.

15 Rendimiento: 25,8 g (86% de la teoría); punto de fusión 198 a 200°C.

Análogamente al ejemplo C, se prepararon también las siguientes sustancias de partida:

20 6-etilamino-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 215 a 218°C.

2-cloro-6-isopropilamino-4-fenilnicotinonitrilo, punto de fusión 147 a 149°C.

2-cloro-6-isoamilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 167 a 169°C.

25 2-cloro-6-dimetilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 168 a 170°C.

2-cloro-6-dietilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 100 a 106°C (mezcla de isómeros).

30 2-cloro-6-dibutilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 111 a 113°C.

- 1 6-bencilamino-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 167 a 169°C.
2-cloro-6-(N-metil-bencilamino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 161 a 163°C.
- 5 2-cloro-6-(N-metil-ciclohexilamino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 176 a 178°C.
2-cloro-6-dialilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 86 a 88°C.
2-cloro-4-fenil-6-pirrolidino-nicotinonitrilo, punto de fusión 180 a 182°C.
- 10 2-cloro-4-fenil-6-piperidino-nicotinonitrilo, punto de fusión 173 a 176°C.
2-cloro-4-fenil-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridino)-nicotinonitrilo, punto de fusión 174 a 176°C.
- 15 2-cloro-6-(2-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 103 a 106°C.
2-cloro-6-(3-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 108 a 110°C.
2-cloro-6-(4-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 130 a 132°C.
- 20 2-cloro-6-(2,6-dimetilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 120 a 123°C.
6-(4-bencilpiperidino)-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 141 a 143°C.
- 25 2-cloro-4-fenil-6-(4-fenilpiperidino)-nicotinonitrilo, punto de fusión 183 a 185°C.
2-cloro-6-(3-hidroximetilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 150 a 153°C.
- 30 2-cloro-6-(3-hidroxipiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 183 a 185°C.

- 1 -2-cloro-6-hexametilenimino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 136 a 138°C.
2-cloro-6-(2-metilmorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 173 a 176°C.
- 5 2-cloro-6-(2,6-dimetilmorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 165 a 178°C (mezcla de isómeros).
2-cloro-4-fenil-6-tiomorfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 165 a 167°C.
2-cloro-6-(2,6-dimetiltiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 144 a 147°C.
- 10 2-cloro-6-(1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 222 a 224°C.
2-cloro-6-(2-metil-1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 215 a 216°C.
- 15 2-cloro-6-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 240 a 242°C.
2-cloro-6-(N-formilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 180 a 182°C.
2-cloro-6-(N-metilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 180 a 182°C.
- 20 2-cloro-6-(N-bencilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 165 a 167°C.
2-cloro-6-(N-fenilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 232 a 234°C.
- 25 2-cloro-4-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-nicotinonitrilo, punto de fusión 159 a 161°C.
2-cloro-6-indolino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 213 a 215°C.
- 30 6-(3,6-etilen-hexametilenimino)-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 136 a 138°C.

- 1 2-bromo-6-morfolino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 198 a 200°C.
2-cloro-6-dipropilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 120 a 122°C.
- 5 2-cloro-6-diisobutilamino-4-fenil-nicotinonitrilo, punto de fusión 100 a 102°C.
2-cloro-4-(para-metoxifenil)-6-piperidino-nicotinonitrilo, punto de fusión 189 a 190°C.
2-cloro-4-(para-metoxifenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 215 a 217°C.
- 10 2-cloro-4-(para-fluorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 225 a 227°C.
2-cloro-4-(orto-fluorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 188 a 190°C.
- 15 2-cloro-4-(para-clorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 250 a 252°C.
2-cloro-4-(meta-clorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo, punto de fusión 189 a 191°C.
2-cloro-6-hexametilenimino-4-(para-tolil)-nicotinonitrilo, punto de fusión 161 a 163°C.
- 20 2-cloro-6-(para-fluorofenil)-6-hexametilenimino-nicotinonitrilo, punto de fusión 160 a 162°C.

Ejemplos de la preparación de los productos finales.

25

Ejemplo 1

3-amino-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

30

15,0 g (0,05 moles) de 2-cloro-6-morfolino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 198 a 200°C) se calientan a 130°C con 20 ml de hidrato de hidrazina (al 80%) en 100 ml de etilenglicol, durante 3 horas. La solu-

1 -ción obtenida se vierte en aproximadamente 1 litro de --
 agua, separándose el producto de reacción en forma de pre-
 cipitado casi incoloro. Se filtra con succión, se lava --
 con agua e inmediatamente se reprecipita una vez en apro-
 5 ximadamente 700 ml de ácido clorhídrico 0,1 n, mediante -
 amoniaco concentrado. Después de filtrar con succión, la-
 var y secar, el rendimiento asciende a 13,7 g (93% de la
 teoría). La 3-amino-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4--
-b/piridina así obtenida es prácticamente pura, y funde a
 10 178-180°C.

Punto de fusión 180 a 182°C (en etanol).

$C_{16}H_{17}N_5O$ (295,3)

Calculado: C 65,07 H 5,80 N 23,71

Encontrado 65,20 6,10 23,80

15 El clorhidrato de la 3-amino-6-morfolino-4-fe-
 nil-1H-pirazolo/3,4-b/piridina se obtiene por disolución
 en ácido clorhídrico aproximadamente 2 n, con calentamien-
 to y subsiguiente separación por cristalización.

Punto de fusión: 263 a 265°C.

20 Ejemplo 2

3-amino-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/piridina

3,4 g (0,01 moles de 2-bromo-6-morfolino-4-fe-
 nil-nicotinonitrilo (punto de fusión 198 a 200°C) se ca-
 25 lientan a aproximadamente 130°C con 5 ml de hidrato de hi-
 drazina (al 80%) en 20 ml de etilenglicol, durante 3 ho-
 ras. Después de tratar y purificar análogamente al ejem-
 plo 1, el producto de reacción funde a 180-182°C.

Rendimiento: 2,3 g (78% de la teoría).

30 Ejemplo 3

3-amino-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/piridina

1 3,6 g (0,01 moles) de 6-morfolino-2-fenoxi-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 150 a 153°C; obtenido a partir de 2-cloro-6-morfolino-4-fenil-nicotinonitrilo y fenolato sódico en fenol, mediante calentamiento durante 3 horas a 140°C), se calientan con 5 ml de hidrato de hidrazina (al 80%) en 25 ml de etilenglicol, durante 5 horas, a alrededor de 150°C (reflujo). La solución obtenida se vierte en aproximadamente 400 ml de agua, separándose el producto de reacción en forma de precipitado casi -
 5 incoloro. Después de reprecipitar una vez en ácido clorhídrico 0,1 n mediante amoníaco concentrado, el rendimiento asciende a 2,1 g (71% de la teoría), punto de fusión 180 a 182°C (en metanol).

10 $C_{16}H_{17}N_5O$ (295,3)
 15 Calculado: C 65,07 H 5,80 N 23,71
 Encontrado: 65,10 5,84 23,40

Ejemplo 4

3-amino-6-hexametilenimino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

20 3,1 g (0,01 moles) de 2-cloro-6-hexametilenimino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 136 a 138°C) se calientan a reflujo con 4 ml de hidrato de hidrazina (al 80%) en 20 ml de 2-etoxietanol, durante aproximadamente 2 horas y, seguidamente, se trata análogamente al ejemplo 1. Después de reprecipitar una vez en ácido clorhídrico 0,1 n mediante amoníaco concentrado, el rendimiento asciende a 2,8 g (91% de la teoría). La sustancia así obtenida funde a 200-202°C.

25 Punto de fusión 201 a 203°C (en etanol o acetato de etilo)
 30

1 - $C_{18}H_{21}N_5$ (307,4)
 Calculado: C 70,33 H 6,89 N 22,78
 Encontrado 70,10 6,90 22,80

Ejemplo 5

5 3-amino-1-metil-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]pi-
 ridina

3,0 g (0,01 moles) de 2-cloro-6-morfolino-4-fe-
 nil-nicotinonitrilo se calientan a reflujo con 1,4 g - -
 (0,03 moles) de metilhidrazina y 4 ml de etilenglicol, du-
 10 rante 3 horas, a 170°C (temperatura del baño). La solu- -
 ción obtenida se recoge en 50 ml de agua, precipitando el
 producto de reacción primeramente en forma de precipitado
 pastoso. Se digiere con agua y se filtra con succión, des-
 pués de la solidificación, se lava y se seca.

15 Rendimiento: 2,8 g (91% de la teoría).

Después de recrystalizar una vez en metanol, la
 3-amino-1-metil-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]pi-
 ridina funde a 149-152°C.

20 $C_{17}H_{19}N_5O$ (309,4)
 Calculado: C 65,00 H 6,19 N 22,64
 Encontrado: 65,00 6,25 22,72

Ejemplo 6

25 3-amino-1-bencil-6-morfolino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]pi-
 ridina

3,0 g (0,01 moles) de 2-cloro-6-morfolino-4-fe-
 nil-nicotinonitrilo se calientan a reflujo con 3,7 g - -
 (0,03 moles) de bencilhidrazina en 30 ml de etilenglicol,
 durante 5 horas, a aproximadamente 130°C. Al recoger la -
 30 solución obtenida en 100 ml de agua, precipita el produc-
 to de reacción en forma de precipitado pastoso. Inmediata

1 mente se recristaliza una vez en metanol.

Rendimiento: 2,2 g (57% de la teoría).

Punto de fusión 147 a 150°C (en acetato de etilo).

5 $C_{23}H_{23}N_5O$ (385,5)
 Calculado: C 71,67 H 6,01 N 18,17
 Encontrado: 71,60 6,28 17,90

Ejemplo 7

6-etilamino-3-amino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

10 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 6-etilamino-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 215 a 218°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 208 a 210°C.

Ejemplo 8

3-amino-6-isopropilamino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-isopropilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 147 a 149°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 126 a 128°C.

Ejemplo 9

3-amino-6-isoamilamino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-isoamilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 167 a 169°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 130 a 132°C (metanol-agua).

Ejemplo 10

30 3-amino-6-dimetilamino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

1 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-dimetilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 168 a 170°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 239 a 241°C.

5 Ejemplo 11

3-amino-6-dietilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina

10 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-dietilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 100 a 106°C, mezcla de isómeros) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 175 a 177°C.

Ejemplo 12

3-amino-6-dibutilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-dibutilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 111 a 113°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 131 a 133°C (metanol).

Ejemplo 13

3-amino-6-bencilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina

20 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 6-bencilamino-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 167 a 169°C) e hidrato de hidrazina; sinterización a partir de aproximadamente 65°C.

Ejemplo 14

25 3-amino-6-(N-metil-bencilamino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/ piridina

30 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(N-metil-bencilamino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 161 a 163°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 208 a 210°C (isopropanol).

1

Ejemplo 15

3-amino-6-(N-metil-ciclohexilamino)-4-fenil-1H-pirazolo-
[3,4-b]piridina

5

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(N-metil-ciclohexilamino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 176 a 178°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 107 a 109°C.

Ejemplo 16

10

3-amino-6-dialilamino-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-dialilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 86 a 88°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 150 a 151°C (metanol).

Ejemplo 17

15

3-amino-4-fenil-6-pirrolidino-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-fenil-6-pirrolidino-nicotinonitrilo (punto de fusión 180 a 182°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 252 a 255°C.

20

Ejemplo 18

3-amino-4-fenil-6-piperidino-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-fenil-6-piperidino-nicotinonitrilo (punto de fusión 173 a 176°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 196 a 199°C.

25

Ejemplo 19

3-amino-4-fenil-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridino)-1H-pirazolo
[3,4-b]piridina

30

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de

1 - 2-cloro-4-fenil-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridino)-nicotinonitrilo (punto de fusión 174 a 176°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 174 a 177°C.

Ejemplo 20

5 3-amino-6-(2-metilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(2-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 103 a 106°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 163 a 165°C.

Ejemplo 21

10 3-amino-6-(3-metilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(3-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 108 a 110°C) e hidrato de hidrazina en propilenglicol. Punto de fusión 182 a 185°C.

Ejemplo 22

15 3-amino-6-(4-metilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(4-metilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 130 a 132°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 206 a 208°C.

Ejemplo 23

20 3-amino-6-(2,6-dimetilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(2,6-dimetilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo

25

30

1 (punto de fusión 120 a 123°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 210 a 212°C.

Ejemplo 24

5 3-amino-6-(4-bencilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/-piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 6-(4-bencilpiperidino)-2-cloro-4-fenil-nicotinonitrilo -- (punto de fusión 141 a 143°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 182 a 185°C (acetato de etilo).

10 Ejemplo 25

3-amino-4-fenil-6-(4-fenilpiperidino)-1H-pirazolo/3,4-b/-piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-fenil-6-(4-fenilpiperidino)-nicotinonitrilo (punto de fusión 183 a 185°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 225 a 228°C.

Ejemplo 26

20 3-amino-6-(3-hidroximetilpiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo--/3,4-b/piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(3-hidroximetilpiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 150 a 153°C) e hidrato de hidrazina. -- Punto de fusión 210 a 212°C.

Ejemplo 27

25 3-amino-6-(3-hidroxipiperidino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4--b/piridina

30 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(3-hidroxipiperidino)-4-fenil-nicotinonitrilo -- (punto de fusión 183 a 185°C) e hidrato de hidrazina. Punto de fusión 225 a 227°C.

1 Ejemplo 28

3-amino-6-(2-metilmorfolino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/pi
ridina

5 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-6-(2-metilmorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo -
(punto de fusión 173 a 176°C) e hidrato de hidrazina. Pun
to de fusión 176 a 179°C.

Ejemplo 29

10 3-amino-6-(2,6-dimetilmorfolino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4--
-b/piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-6-(2,6-dimetilmorfolino)-4-fenil-nicotinonitri
lo (punto de fusión 165 a 178°C, mezcla de isómeros) é hi
drato de hidrazina. Punto de fusión 235 a 238°C con des--
composición (clorhidrato).

Ejemplo 30

3-amino-4-fenil-6-tiomorfolino-1H-pirazolo/3,4-b/piridina

20 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-4-fenil-6-tiomorfolino-nicotinonitrilo (punto
de fusión 165 a 167°C) e hidrato de hidrazina. Punto de -
fusión 169 a 171°C.

Punto de fusión del clorhidrato: 258 a 262°C ---
(descomposición).

Ejemplo 31

25 3-amino-6-(2,6-dimetiltiomorfolino)-4-fenil-1H-pirazolo--
/3,4-b/piridina

30 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-6-(2,6-dimetiltiomorfolino)-4-fenil-nicotinoni
trilo (punto de fusión 144 a 147°C) e hidrato de hidrazi
na.

1 Punto de fusión 190 a 192°C.

Ejemplo 32

3-amino-6-(1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4--
-b/7piridina

5 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 222 a 224°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión: 228 a 230°C.

Ejemplo 33

10 3-amino-6-(2-metil-1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-1H-pirazo
lo/3,4-b/7piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(2-metil-1-óxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 215 a 216°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 243 a 245°C.

Ejemplo 34

3-amino-6-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-4-fenil-1H-pirazolo--
/3,4-b/7piridina

20 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 240 a 242°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 250 a 252°C.

Ejemplo 35

25 3-amino-4-fenil-6-piperazino-1H-pirazolo/3,4-b/7piridina

30 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-(N-formilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 180 a 182°C) e hidrato de hidrazina a 150°C.

1 Punto de fusión del diclorhidrato: 263 a 265°C
(en ácido clorhídrico en etanol absoluto).

Ejemplo 36

5 3-amino-6-(N-metilpiperazino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7-
piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-6-(N-metilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo
(punto de fusión 180 a 182°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 185 a 188°C.

10 Ejemplo 37

3-amino-6-(N-bencilpiperazino)-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/7-
piridina

15 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-6-(N-bencilpiperazino)-4-fenil-nicotinonitrilo
(punto de fusión 165 a 167°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 186 a 188°C.

Ejemplo 38

3-amino-4-fenil-6-(N-fenilpiperazino)-1H-pirazolo/3,4-b/7-
piridina

20 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-4-fenil-6-(N-fenilpiperazino)-nicotinonitrilo
(punto de fusión 232 a 234°C) e hidrato de hidrazina, pe-
ro con calentamiento a 150°C durante 5 horas.

Punto de fusión 224 a 227°C.

25 Ejemplo 39

3-amino-4-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleíno)-1H-pi
razolo/3,4-b/7piridina

30 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir -
de 2-cloro-4-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleíno)-ni

1 cotinonitrilo (punto de fusión 159 a 161°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 163 a 167°C.

Ejemplo 40

5 3-amino-6-indolino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir - de 2-cloro-6-indolino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de - fusión 213 a 215°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 243 a 246°C (dioxano).

10 Ejemplo 41

6-(3,6-etilen-hexametilenimino)-3-amino-4-fenil-1H-pirazo
lo/3,4-b/piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir - de 6-(3,6-etilen-hexametilenimino)-2-cloro-4-fenil-nicoti
15 nonitrilo (punto de fusión 136 a 138°C) e hidrato de hi--
drazina.

Punto de fusión 241 a 243°C.

Ejemplo 42

20 3-amino-6-dipropilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/piridi-
na

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir - de 2-cloro-6-dipropilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (punto de fusión 120 a 122°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 177 a 179°C (acetato de etilo).

25 Ejemplo 43

3-amino-6-diisobutilamino-4-fenil-1H-pirazolo/3,4-b/piri-
dina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir - de 2-cloro-6-diisobutilamino-4-fenil-nicotinonitrilo (pun
30 to de fusión 100 a 102°C) e hidrato de hidrazina.

1 Punto de fusión 132 a 134°C (acetato de etilo).

Ejemplo 44

3-amino-4-(4'-metoxifenil)-6-piperidino-1H-pirazolo/3,4-b7-
piridina

5 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(4'-metoxifenil)-6-piperidino-nicotinonitrilo -- (punto de fusión 189 a 190°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 211 a 213°C.

Ejemplo 45

10 3-amino-4-(4'-metoxifenil)-6-morfolino-1H-pirazolo/3,4-b7-
piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(4'-metoxifenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo -- (punto de fusión 215-217°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 210 a 211°C.

Ejemplo 46

3-amino-4-(4'-fluorofenil)-6-morfolino-1H-pirazolo/3,4-b7-
piridina

20 Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(4'-fluorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo (punto de fusión 225 a 227°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 195 a 197°C.

Ejemplo 47

25 3-amino-4-(2'-fluorofenil)-6-morfolino-1H-pirazolo/3,4-b7-
piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(2'-fluorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo -- (punto de fusión 188 a 190°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 171 a 172°C (acetato de etilo).

30 Ejemplo 48

1 3-amino-4-(4'-clorofenil)-6-morfolino-1H-pirazolo/3,4-b/-
piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(4'-clorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo (punto de fusión 250 a 252°C) e hidrato de hidrazina.

5 Punto de fusión 228 a 230°C.

Ejemplo 49

10 3-amino-4-(3'-clorofenil)-6-morfolino-1H-pirazolo/3,4-b/-
piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(3'-clorofenil)-6-morfolino-nicotinonitrilo - - (punto de fusión 189 a 191°C) e hidrato de hidrazina.

Punto de fusión 178 a 180°C (acetato de etilo).

Ejemplo 50

15 3-amino-6-hexametilenimino-4-(4'-metil-fenil)-1H-pirazolo
/3,4-b/ piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-hexametilenimino-4-(4'-metil-fenil)-nicotino nitrilo (punto de fusión 161 a 163°C) e hidrato de hidra- zina.

20

Punto de fusión 210 a 212°C.

Ejemplo 51

25 3-amino-4-(4'-fluorofenil)-6-hexametilenimino-1H-pirazolo
/3,4-b/ piridina

Preparada análogamente al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-4-(4'-fluorofenil)-6-hexametilenimino-nicotino nitrilo (punto de fusión 160 a 162°C) e hidrato de hidra- zina.

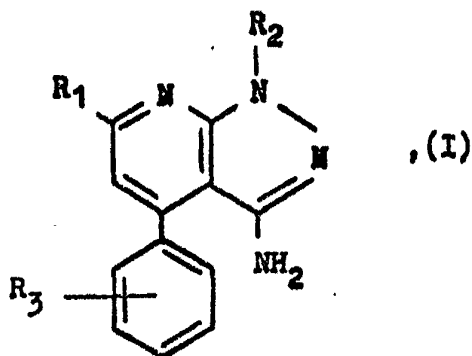
30

Punto de fusión 183 a 185°C.

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 las reivindicaciones siguientes:

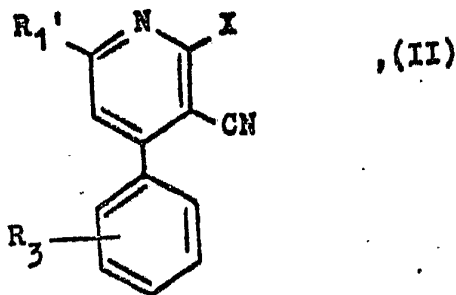
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas de la fórmula general



en la que R_1 significa un grupo amino monosustituido o disustituido con un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, con un grupo ciclohexilo, alilo y/o bencilo, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, piperazino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o 1,1-dióxido-tiomorfolino eventualmente monosustituido o disustituido con un grupo metilo, hidroximetilo, hidroxilo, fenilo y/o bencilo, los grupos 1,2,5,6-tetrahidropiridino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleino, indolino o 3,6-etilen-hexametenimino, R_2 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o bencilo y R_3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a

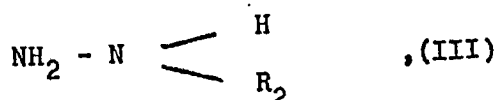
1 3 átomos de carbono, así como de sus sales, fisiológicamen
 te compatibles, con ácidos inorgánicos y orgánicos, carac-
 5 terizado porque una piridina de la fórmula general

5



10

en la que R_3 se define como al principio, R'_1 significa un
 grupo piperazino protegido en posición 4 por un grupo aci-
 lo, o posee los significados mencionados al principio para
 15 R_1 , y X representa un grupo nucleófilo intercambiable, se
 hace reaccionar con una hidrazina de la fórmula general



20 en la que R_2 se define como al principio, y, en caso de --
 que se desee, se transforma un compuesto de la fórmula ge-
 neral I, obtenido en sus sales por adición de ácido, fisio-
 lógicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgáni-
 cos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, --
 caracterizado porque la reacción se realiza en un disolven-
 te y a temperaturas comprendidas entre 70 y 180°C, pero --
 preferentemente entre 100 y 150°C.

30 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
 y 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en pre--

1 _sencia de una base, tal como carbonato sódico, piridina,
o en un exceso de la hidrazina utilizada de la fórmula ge-
neral III.

5 4a.- Procedimiento para la preparación de nuevas
1H-pirazolo[3,4-b]piridinas.

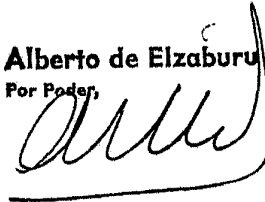
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 21.NOV.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



14117
VGD.

