

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE SIGNOS DISTINTIVOS
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108771- -00013-0000

Fecha: 2012-10-17 16:02:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

Ref.: Expediente No.: 08 108.771

Patente de Invención: DERIVADOS DE DIHIDROPIRAZOLOPIRIMIDINONA.

Atentamente se dirige a usted **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, Abogado, mayor y vecino de Bogotá D.C., e identificado como aparece al pie de mi firma para manifestarle lo siguiente:

1. Como apoderado de la sociedad BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD., domiciliado en Tokio, Japón, solicité ante su Digno Despacho el registro de la Patente de Invención que se enuncia en la referencia.
2. Fui requerido por su Despacho mediante Oficio No. 9233 del 1 de junio de 2012.
3. Como es de conocimiento de su Digno Despacho, para dar cumplimiento al oficio No. 9233, dentro de oportunidad legal el día 30 de agosto de 2012, solicite la suspensión del trámite, debido a que mis clientes la sociedad BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD, no habían obtenido dichos documentos.

Por lo anteriormente enunciado y encontrándome dentro de oportunidad legal, me permito adjuntar el siguiente documento:

- **MACHON A. ET AL.: 'Derivatives of 2- hydroxy-4-mercapto-6-methylpyrimidine-5-c arboxylic acid' POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY Vol. 28. no. 5, 1976, pages 511-520.**

Adicionalmente y aunque en el citado oficio el examinador no requiere de forma explícita la traducción, se adjunta la misma para complementar la información.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

Con la documentación adjunta, doy cumplimiento a lo requerido por su Digno Despacho, por lo que comedidamente solicito se continúe con el trámite normal de registro de la patente de invención enunciada en la referencia.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19'270.955 de Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

ZDZISŁAW MACHOŃ, ANNA DŁUGOSZ

DERIVATIVES OF 2-HYDROXY-4-MERCAPTO-
6-METHYLPYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID

II. PIRAZOLO-[3,4-d]-PYRIMIDINE AND HYDRAZINOPYRIMIDINE

Department of Technology of Drugs, Institute of Chemistry and Technology of Drugs, Medical
Academy, 50-140 Wrocław

Z. MACHOŃ, A. DŁUGOSZ: *Derivatives of 2-hydroxy-4-mercapto-6-methyl-
pyrimidine-5-carboxylic acid. II. Pirazolo-[3,4-d]-pyrimidine and hydrazino pyrimidine.*
Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1976, 28, 511—520.

Heating of 2-hydroxy-4-mercapto-6-methylpyrimidine-5-carboxylic acid 1 with hydrazine or its derivatives in ethanolic solution gave 4-hydrazino derivatives 10—12. However, at 150—160° in the absence of a solvent after decarboxylation the 4-hydrazino derivatives 13 and 14 were formed. Under similar conditions from 2 (the ethyl ester of 1), 4-methylpyrazolo-[3,4-d]-5(H)-pyrimidine-3,6-dione and the corresponding 1 — substituted derivatives 3,7,8 of this ring system were obtained. These compounds were easily chlorinated ($\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$) in 6 and 3 and 6 position. Compounds 3 and 7 have strong cytostatic activity *in vitro* and *in vivo*, compound 13 acts as virostatic and antiinflammatory.

In some recent papers the virostatic and antibacterial activity of hydrazino-uracils [11] and of hydrazino derivatives of many heterocyclic systems [9, 10] was reported. Among pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidines cytostatic [1, 6], anti-diabetic [7] and antitrichomonas active compounds [8] were found.

In the present paper some new derivatives of the previously described 2-hydroxy-4-mercapto-6-methylpyrimidine-5-carboxylic acid 1 are described. It seems particularly interesting to synthesise some hydrazino derivatives of 1 in respect of both potential activity and the possibility of the formation of pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidine ring system biologically interesting, too.

By heating of 2 (the ethyl ester of 1) with anhyd. hydrazine in anhyd. ethanol solution compound 3 (lacking which lacked) a free hydrazino grouping was obtained. To the 3 on the basis of the spectral data the structure of 4-methyl-pirazolo-[3,4-d]-5(H)-pyrimidine-3,6-dione was ascribed. In IR spectrum of 3 (Table 4) the bands of $-\text{CONH}-$ of pyrazole system (1710 (CO), 3240, 3450

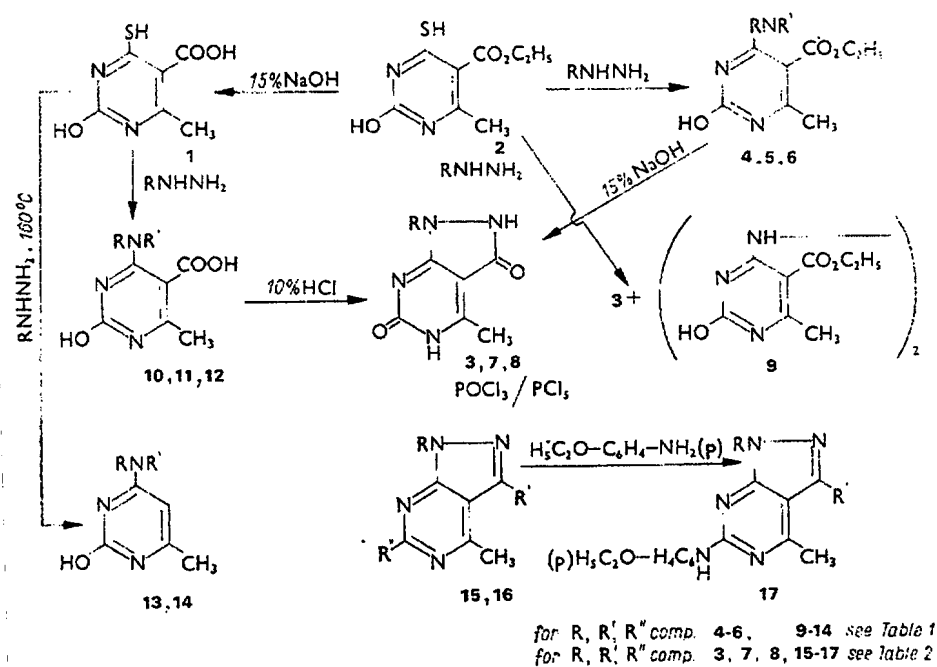


Fig. 1

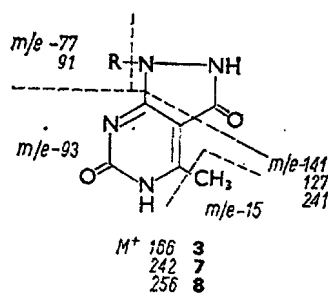
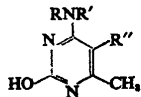


Fig. 2

(NH) and 1250 cm^{-1} (C-N)) occurred, while the bands of the C-O ester group (1130 cm^{-1}) as well as of NHC=S grouping (1530 cm^{-1}) disappeared. The NMR spectrum of 3 in accordance with the given structure shows signal $\delta = 2.7(\text{s})$ of 6-CH_3 group in position 6.

In MS the $M/e = 166$ corresponds to the formula $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. The fragmentation of pyrazolopyrimidine 3 starts with the splitting of the bonds between C_3 of pyrazole and C_5 of pyrimidine rings (Fig. 2). Further fragmentation follows that of the uracil analogs [5].

Table 1. Derivatives of 2-hydroxy-4-hydrazino-6-methylpyrimidine

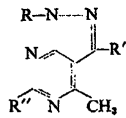


Compound	R	R'	R''	Mp °C	Yield %	Formula m. wt.	Analyses		
							C	H	N
4	H	NH ₂	CO ₂ Et	decomp. 330	63.2	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃ 212.17	45.28 45.55	5.66 5.11	26.41* 26.21
5	H	N=C(CH ₃) ₂	CO ₂ Et	142—145	56.0	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ 266.20	49.62 48.96	6.02 6.02	26.31 26.21
6	C ₆ H ₅	NH ₂	CO ₂ Et	206—208	80.1	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ 288.25	58.33 58.42	4.85 4.58	19.43 19.81
9	H	CO₂Et CH₃ NH N OH	CO ₂ Et	decomp. 320	28.97	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ 392.40	48.98 49.52	5.14 4.82	21.42 21.26
11	H	N=C(CH ₃) ₂	COOH	214—216	37.5	C ₈ H ₈ N ₄ O ₃ 224.17	48.21 48.75	5.35 5.85	25.00 25.09
12	C ₆ H ₅	NH ₂	COOH	273—274	35.7	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ 260.22	55.38 55.63	4.64 5.02	21.52 22.04
13	C ₆ H ₅	NH ₂	H	293—294	77.58	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O 216.20	61.11 61.32	5.55 5.62	25.92 25.38
14	CH ₃ CO	N=CHN(CH ₃) ₂	H	decomp. 280	33.3	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ 237.20	50.62 50.72	6.37 6.27	29.52 30.01

* Upper values: calculated; lower: founded.

5

Table 2. Derivatives of 4-methylpyrazolo-[3,4-d]-pyrimidine



Com- pound	R	R'	R''	Mp °C	Yield % (Method)	Formula m. wt.	Analyses			
							C	H	N	Cl
3	H	OH	OH	decomp. 330	77.4 (A)	C ₈ H ₈ N ₄ O ₂ 166.12	43.37	3.61	33.73 *	
					64.3 (B)		43.66	3.62	33.30	
					44.4 (C)					
7	C ₆ H ₅	OH	OH	decomp. 330	61.9 (A)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ 242.22	59.49	4.16	23.17	
					72.4 (B)		59.21	4.25	23.38	
8	C ₆ H ₅ CH ₂	OH	OH	302—305	84.03	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ 256.23	60.93	4.68	21.87	
							60.65	4.91	21.41	
15	H	OH	Cl	decomp. 270	45.04	C ₈ H ₈ N ₄ OCl 184.51	39.02	2.71	30.35	19.29
							38.58	2.51	29.62	18.80
16	C ₆ H ₅	Cl	Cl	decomp. 270	49.66	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ Cl ₂ 279.21	51.57	2.86	20.05	25.42
							51.18	2.81	19.51	25.09
17	H	OH	NH-C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ (p)	decomp. 270	45.2	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₂ 285.21	58.94	5.26	24.56	
							58.24	5.23	23.86	

* Upper values: calculated; lower: founded.

Ester 2 in the reaction with hydrazine hydrate gives 3 as a monohydrate. By shortening of the reaction time (from 6 hrs to 45 min) the ethyl 2-hydroxy-4-hydrazino-6-methylpyrimidine-6-carboxylate 4 was obtained from 2. From 4 with acetone the isopropylidene derivative 5 was obtained (Table 1), however, after heating in 15% NaOH solution, 3 was formed.

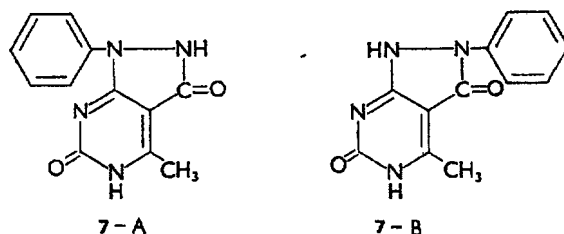


Fig. 3

Similarly from 2 and phenylhydrazine 6 was obtained, which after heating with NaOH solution cyclises to 1-phenyl-4-methylpyrazolo-[3,4-d]-5(H)-pyrimidine-3,6-dione 7. This structure was confirmed by NMR ($\delta = 2.75(s)-CH_3$ and $7.38(s)-C_6H_5$) spectrum. Mass spectrum of 7 shows $M/e = 244.2$ which corresponds to the formula $C_{13}H_{10}N_4O_2$ and the fragmentation runs analogously to 3. Compound 7 can be obtained directly by melting ester 2 with phenylhydrazine. With benzylhydrazine ester 2 behaves similarly (Table 2).

In the reaction of ester 2 with phenylhydrazine a bicyclic product of the structure 7A resp. 7B can be formed (Fig. 3). By the heating of 7 with $POCl_3/PCl_5$ mixture, however, 3,6-dichloro compound 16 was obtained, which excluded the 7B structure. The forming of 16 in this halogenation reaction is due to an electron attracting influence of the phenylring present at N_1 , which facilitates the enolisation, the necessary step to chlorination.

The similar halogenation of 3 gave the 6-monochloro derivative 15 only. The position of the halogen was confirmed by IR spectrum in which the band of uracil $C=O$ group disappeared.

Unexpectedly, the reaction runs during the melting of ester 2 with acetylhydrazine. Among the reaction products beside 3, N,N'-di-(2'-hydroxy-5'-ethoxycarbonyl-6-methylpyrimidin-4'-yl)-hydrazine 9 was isolated. The structure of 9 confirmed by the mass spectrum ($M/e = 392$ corresponds to the formula $C_{16}H_{20}N_6O_6$) and NMR spectrum (see experimental).

By melting of acid 1 with anhyd. hydrazine or by heating the reagents in anhyd. ethanol a composed mixture was formed from which 2-hydroxy-4-hydrazino-6-methylpyrimidine-6-carboxylic acid 10 was isolated as the isopropylidene derivative 11. By heating with 10% HCl solution crude acid 10 undergoes cyclization to 3. With phenylhydrazine, in anhyd. ethanol medium

Table 3. The IR spectra of the derivatives of pyrimidine and pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidine

Compound	The characteristic bands (cm ⁻¹)								
	N-H pyrazol.	N-H hydraz.	C=O uracil	C=O ester	C=O amide	C=O uracil	C-N	C-O	C ₆ H ₅
3	3440 3240	—	3100 2950	—	1710	1695	1375 1250	—	—
4	—	3420 3300 1550	3050 2950	1680	—	1650	1370 1258	1300 1130	—
5	—	3450 3250 1550	3050 2900	1685	—	1660	1380 1260	1140	—
6	—	3310 1585	3050 3000 2950	1660	—	—	1370 1310	1130	1500 755
7	3450	—	3100 3000	—	1700	1640	1350 1270	—	1500 760
9	—	3250 1510	3000 2950	1660	—	—	1380 1310	1130	—
11	—	3450 3350	3120 2950	—	1720	1640	1380	1130	—
12	—	3260 1510	3120 2980	—	1720	—	1260	1140	1500 740
13	—	3250 1600	3050 2950	—	—	1640	1395 1340	—	1500 750
14	—	—	3100 2950	—	1730	1640	1230 1250	—	—
15	3410	—	3100 2950	—	1710	—	1380 1240	—	—
16	—	—	3100 2950	—	1710	—	1250	—	1500 760

acid **1** gave (as it had been expected) **12**, but when the reaction was carried out without solvent at 150–160°C, the probably primarily formed **12**, decarboxylate and 2-hydroxy-4-(1'-phenyl-1'-hydrazino)-6-methylpyrimidine **13** was obtained. This structure follows also from IR, NMR and MS spectra.

The reaction of acid **1** with acetylhydrazine, in dimethylformamid (DMF) medium has interesting course. Probably the intermediately formed 2-hydroxy-4-(1'-acetylhydrazino)-6-methylpyrimidine-5-carboxylic acid undergoes decarboxylation and then, after reacting with DMF, gives N-acetyl-N-(2'-hydroxy-6'-methylpyrimidin-4'-yl)-N'-dimethylaminoformylhydrazone **14**. This structure is in agreement with the IR spectrum (Table 4, $-\text{CH}=\text{N}-$ band at 1525 cm^{-1}). The chlorine atom in **15** was readily substituted by aromatic amines. In this way the **17** was prepared.

Table 4. The results of cytostatic investigation

Compound	<i>In vitro</i>						<i>In vivo</i>	
	ECa *			Ly **			ECa *	Ly **
	1000 ***	100	10	1000	100	10	50 mg/kg	
3	++	+	+	++	+	+	76****	61
7	++	+	+	++	++	+	71	65

* - Ehrlich Carcinoma, ** - N.K. Lymphoma, *** - concentration in γ/cm^3 , **** - % inhibition of growing malignant tumor in mouse.

Biological screening. Compound **13** shows *in vitro* antiinflammatory and virostatic properties. Both *in vitro* and *in vivo* very interesting cytostatic activity was shown by **3** and **7**. Further investigation of the biological properties of this compounds are in progress.

EXPERIMENTAL

2-Hydroxy-4-mercapto-6-methylpyrimidine-5-carboxylic acid **1** and its ethyl ester **2** were prepared acc. to [2].

Ethyl 2-hydroxy-4-hydrazino-6-pyrimidine-5-carboxylate 4. The solution of 2.0 g (9.3 mmole) of ester **2**, 3.2 cm³ (25.6 mmole) of hydrazine hydrate (40%) in 60 cm³ of ethanol was refluxed for 45 min, and then filtered off while hot. From the cooled filtrate yellowish crystals (1.2 g) of **4** were obtained.

4 NMR(DMSO) δ (in ppm): τ 1.25 (t) CH₃ in ester, 4.2 (q) CH₂ in ester.

In the same way **6** was prepared from **4** and phenylhydrazine.

6 NMR(DMSO) δ (in ppm): τ 1.25 (t) CH₃ in ester; 4.13 (q) CH₂ in ester, 6.62 (d) and 7.12 (t) C₆H₅.

Isopropylidene hydrazone 5. Refluxing of 2.0 g of crude **4** in 100 cm³ of acetone for 1/2 hr gave after cooling 1.4 g of **5** which was purified by recrystallization from 30% ethanol.

5 NMR(DMSO) δ (in ppm): 1.25 (t) CH₃ in ester, 4.2 (q) CH₂ in ester, 1.8 (s) -CH₃, 1.9 (s) -CH₃, 9.62 N-H.

4-Methyl-pyrazolo-[3,4-d]5H-pyrimidine-3,6-dione 3.

Method A. The solution of 10 g (46.5 mmole) of 2, 12 cm³ (375 mmole) of anhyd. hydrazine in 300 cm³ of anhyd. ethanol was refluxed for 7 hrs. The product 3 separated during the heating (8 g) was filtered off and then recrystallized from DMSO.

Method B. 2.0 g (9.3 mmole) of 2 and 3.2 cm³ (25.6 mmole) of hydrazine hydrate was heated under reflux on oil bath at 110–120°C for 1.5 hr. The residue was worked up by refluxing twice with 30 cm³ portion of methanol, and the obtained 3 purified as in the method A.

Method C. The suspension of 1 g of crude acid 10 in 20 cm³ of 10% HCl solution was refluxed for 1 hr. The crystalline reaction product was collected (0.4 g), washed with water (10 cm³) and then purified as in the method A.

³ NMR_(CF₃COOD) δ (in ppm): 2.7 (s) CH₃ in 4-position.

1-Phenyl-4-methylpyrazolo-[3,4-d]5H-pyrimidine-3,6-dione 7.

Method A. The mixture of 2.0 g (9.3 mmole) of 2 and 7 cm³ (71.2 mmole) of phenylhydrazine was heated at 150°C for 1 hr. The cooled reaction mixture was mixed with 20 cm³ of CHCl₃, the undissolved residue was recrystallized from ethanol-pyridine (10:1) to obtain 7 as yellow plates.

Method B. In 11 cm³ of 15% NaOH solution was dissolved 1.4 g (6.5 mmole) of ester 6 and then was refluxed for 40 min. After cooled the solution was filtered off and to the filtrate was added 10% HCl to pH 6. The precipitated product (1.0 g) was filtered, washed with water and then purified as in the method A.

⁷ NMR_(CF₃COOD) δ (in ppm): 2.75 (s) CH₃ in 4-position, 7.38 (s) C₆H₅.

1-Benzyl-4-methylpyrazolo-[3,4-d]5H-pyrimidine-3,6-dione 8. The mixture of 1 g (4.6 mmole) of 2 and 1.8 g (14.7 mmole) of benzylhydrazine was heated to 110–115°C for 1.5 hr. To the cooled reaction mixture ether was added, to separate yellow 8. The crude product was recrystallized from 50 cm³ of ethanol.

⁸ NMR_(CF₃COOD) δ (in ppm): 2.75(s) CH₃ in 4 position, 5.0 (s) CH₂, 7.13 (s) C₆H₅; MS: M (rel. int.): m/e 256(61) [M]⁺; 179(34) M-C₆H₅]⁺; 152(15) M-C₆H₅CHN]⁺; 125(10), C₆H₅N₂O₂]⁺; 113(20), C₄H₄N₂O₂]⁺; 112(9), C₄H₄N₂O₂]⁺; 109(25), C₄H₄N₂O₂]⁺; 104(15), C₇H₈N]⁺; 91(100), C₆N₅CH₃]⁺; 84(15) C₃H₄N₂O]⁺; 77(20), C₆H₅]⁺; 69(25), C₄H₄N₂O]⁺; 66(18), C₃H₂N₂]⁺; 56(12), CN₂O]⁺; 44(19), CH₂NO]⁺; 43(18), CH₂CN]⁺; 42(11), CNO]⁺; 39(31), C₃H₃]⁺; 27(18), HCN]⁺.

N,N'-4,4'-di-(2'-hydroxy-5'-ethoxycarbonyl-6'-methylpyrimidinyl-4')-hydrazine 9. The mixture of 3.4 g (15.8 mmole) of 2 and 3.4 g (45.9 mmole) of acetylhydrazine was heated on oil bath at 120–130°C for 1.5 hr. The melted mixture was boiled with CHCl₃ (30 cm³) and then with ethanol (30 cm³) and those solutions were discarded. To the residue (1.5 g) was added DMSO (20 cm³) then was boiled and the undissolved 9 (0.3 g) was filtered off while hot. The filtrate was cooled to the room temp. and the resulting crystals were collected by filtration to provide 9 which can be recrystallized from DMSO (0.1 g/15 cm³).

⁹ NMR_(CF₃COOD) δ (in ppm): 1.4(t) CH₃ from ester 4.6 (q) CH₂ from ester, 2.55 (s) CH₂ in 6 position. MS: M (rel. int.): m/e 392(88), [M]⁺; 319(11), M-CO₂C₂H₅]⁺; 304(8), M-CO₂C₂H₅, CH₃]⁺; 274(12), M-CO₂C₂H₅OC₂H₅]⁺; 259(11), M-CO₂C₂H₅O-C₂H₅, CH₃]⁺; 197(29), M-C₆H₅N₂O₂]⁺; 169(14), C₄H₄N₂O₂]⁺; 166(17), C₄H₄N₂O₂]⁺; 152(23), C₄H₄N₂O₂]⁺; 123(23), C₃H₃N₂O]⁺; 108(29), C₃H₄-N₂O]⁺; 82(15), C₄H₄NO]⁺; 68(29), C₂N₂O]⁺; 55(18), C₂HNO]⁺; 45(41), OC₂H₅]⁺; 44(88), CH₂NO]⁺; 43(40), HCNO]⁺; 31(100), N₂H₂]⁺; 29(64), NH-N]⁺; 28(28), CO]⁺; 27(64), C₂H₃]⁺; 15(34), CH₃]⁺.

N'-Isopropylidene hydrazone 11. The mixture of 2 g (10.7 mmole) of 1, 4 cm³ (125 mmole) of anhyd. hydrazine in 200 cm³ of anhyd. ethanol was refluxed for 6 hrs. From the cooled mixture 2.3 g of precipitate were filtered off. This when heated for 30 min with 50 cm³ of acetone and filtered while hot, gave 11 from the cooled filtrate.

Compound 12 was prepared from 1 and phenylhydrazine, in analogous manner; for recrystallization pyridine was used.

11 NMR(CDCl_3) δ (in ppm): 2.0 (s) CH_3 , 2.12 (s) CH_3 , 2.75 (s) $-\text{CH}_2$ in position 6.

2-Hydroxy-4-(1'-phenylhydrazino)-6-methylpyrimidine 13. The mixture of 2 g (10.1 mmole) of 1 and 4 cm^3 (40.4 mmole) of phenylhydrazine was heated on oil bath at 150°C . The resulting melt was crushed with CHCl_3 and the crystals were collected and then were recrystallized first from pyridine and then from DMSO to give pure 13.

MS: M (rel. int.): m/e 216(100), M^+ ; 201(6), $\text{M}-\text{CH}_3]^+$; 200(6), $\text{M}-\text{NH}_2]^+$; 125(13), $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}]^+$; 108(13), $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}]^+$; 93(88), $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2]^+$; 91(26), $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$; 82(16), $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}]^+$; 77(28), $\text{C}_6\text{H}_5]^+$; 66(35), $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}]^+$; 42(28), $\text{CNO}]^+$.

N-Acetyl-N-(2'-hydroxy-6-methylpyrimidin-4'-yl) N'-dimethylamino-formylhydrazone 14. To the solution of 2 g (10.1 mmole) of 1 in 10 cm^3 of DMF was added in portions 4.6 g (62.1 mmole) of acetylhydrazine and then was heated under reflux for 4 hrs. The hot solution was filtered off. From the cooled filtrate solid 14 resulted (yield 0.8 g), it was purified by repeated boiling with ethanol.

4-Methyl-6-chloropyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-3-one 15. The mixture of 4 g (24 mmole) of 3, 12 g of PCl_5 and 16 cm^3 of POCl_3 was refluxed on oil bath at $120-130^\circ\text{C}$ for 5 hrs. The excess of POCl_3 was removed under reduced pressure and the residue was poured into ice water to obtain 3.1 g of 15. The crude product was purified by refluxing with water, and then recrystallized from diluted DMF.

By the analogous procedure 16 was prepared. The residue which had been poured into ice water was made alkaline by adding NaHCO_3 solution and the resulting solid was collected by suction. The crude product was purified (twice) by dissolving in CHCl_3 and reprecipitate by adding petroleum ether and the recrystallized from ethanol- CHCl_3 to afford pure 16.

4-Methyl-6-(4'-ethoxyphenylamino)-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-3-one 17. In 50 cm^3 of DMF 1 g (5.4 mmole) of 1⁵ was dissolved and after adding 3 cm^3 (23.3 mmole) of p-phenethidine the mixture was refluxed for 3 hrs and then hot filtered. By adding diluted HCl to the filtrate 17 was separated. It was recrystallized from diluted DMF. The yield was 0.7 g.

IR spectra were obtained (in KBr) on Unicam SP-1000 Spectrophotometer. ^1H -NMR spectra were determined on Tesla-10 spectrometer. Mass spectre were obtained using AEJ MS-9 spectrometer.

Z. Machoń, A. Długosz

SYNTEZA POCHODNYCH KWASU 2-HYDROKSY-4-TIOLO-6-METYLOPIRYMIDYNO-5-KARBOKSYLOWEGO

Cz. II. Pirazolo-[3,4-d]-pirymidyny i hydrazynopirymidyny

Streszczenie

W poszukiwaniu nowych związków biologicznie czynnych otrzymano szereg pochodnych pirymidyny i pirazolopirymidyny.

Ester etylowy kwasu 2-hydroksy-4-tioło-6-metylopirymidyno-5-karboksyłowego 2 ogrzewany z hydrazyną ulega podstawieniu w poz. 4, a następnie wewnątrzcząsteczkowej kondensacji do 4-metylopirazolo-[3,4-d]-5(H)-3,6-pirymidynodionu 3. Podobnie przebiega reakcja estru 2 z fenylo- i benzylohydrazyną. Natomiast z acetylohydrazyną ester 2 daje obok związku 3, także N,N'-[4,4'-bis-(2'-hydroksy-5'-karboetoksy-6'-metylopirymidyno)]-hydrazynę 9. Pirazolopirymidyny chlorowane mieszaniną POCl_3 i PCl_5 dają 3- i 6- chloropochodne, które ogrzewane z aminami dają odpowiednie

6-aryloamino pochodne. Kwas 2-hydroksy-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksylowy **1** z hydrazyną w alkoholu etylowym daje 4-hydrazynopochodną **10**, która ogrzewana z 10% HCl cykliczuje do związku **3**; ogrzewana z hydrazyną bez rozpuszczalnika ulega dekarboksylacji przechodząc w 2-hydroksy-4-fenylhydrazyno-6-metylopirymidynę **13**.

Związek **3** i **7** działa silnie cytostatycznie, a związek **13** przeciwwirusowo i przeciwzapalnie.

REFERENCES

1. Cheng C. C., Robins R. K.: J. Org. Chem., 1956, 21, 1240.
2. Machoń Z., Długosz A.: Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1973, 25, 579
3. Machoń Z., Długosz A., Mordarski M.: Polish Pat. application 1975.
4. Parmar S. S., Pandey B. R.: J. Med. Chem., 1964, 7, 186.
5. Rice J. M., Dudek G. O., Barber M.: J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4569.
6. Robins R. K.: J. Med. Chem., 1964, 7, 186.
7. Scholten M., Robins R. K., Simon L. N.: J. Med. Chem., 1975, 18, 460.
8. Senga K., Novinson T., Springer R. H.: J. Med. Chem., 1975, 18, 312.
9. Thomas J., Berkoff Ch. E., Flagg W. B.: J. Med. Chem., 1975, 18, 245.
10. Townsend L. B., Long R. A., McGraw J. P.: J. Org. Chem., 1974, 39, 2023.
11. Wirght G. F., Brown N. C.: J. Med. Chem., 1974, 17, 1277.

Received: 11 Januar, 1976.

Author's address: I, Pl. Nankiera, 50-140 Wrocław, Poland.

ZDISLAW MACHOŃ, ANNA DLUGOSZ

**DERIVADOS DE ÁCIDO 2-HIDROXI-4-MERCAPTO-
6-METILPIRIMIDIN-5-CARBOXÍLICO****II. PIRAZOLO-[3,4-D]-PIRIMIDINA E HIDRAZINOPIRIMIDINA**

Department of Technology of Drugs, Institute of Chemistry and Technology of drugs, Medical
Academy, 50-140 Wrocław

Z. MACHOŃ, A. DLUGOSZ: *Derivados de ácido 2-hidroxi-4-mercapto-6-metilpirimidin-5-carboxílico. II. Pirazolo-[3,4-d]-pirimidina e hidrazinopirimidina. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1976, 28, 511 – 520.*

El calentamiento de ácido 2-hidroxi-4-mercapto-6-metilpirimidin-5-carboxílico **1** con hidrazina o sus derivados en una solución etanólica proporcionó los derivados 4-hidrazino **10-12**. Si embargo, a 150-160 °C, en ausencia de un disolvente tras la descarboxilación, se formaron los derivados 4-hidrazino **13** y **14**. En condiciones similares, a partir de **2** (el éster etílico de **1**) se obtuvieron 4-metilpirazol-[3,4-d]-5(H)-pirimidin-3,6-diona y los correspondientes derivados **3**, **7**, **8** sustituidos en **1** de este sistema anular. Estos compuestos se cloraron (POCl₃/PCl₅) fácilmente en las posiciones **6** y **3** y **6**. Los compuestos **3** y **7** poseen una fuerte actividad citostática *in vitro* e *in vivo*, el compuesto **13** actúa como virostático y antiinflamatorio.

En algunos artículos recientes se ha indicado la actividad virostática y antibacteriana de los hidrazino-uracilos [11] y los derivados de hidrazino de muchos

sistemas heterocíclicos [9, 10]. Entre las pirazolo-[3,4-d]-pirimidinas [1, 6] se han descubierto compuestos activos como antidiabéticos [7] y antitricomonas [8].

En este artículo se describen algunos derivados nuevos del ácido 2-hidroxi-4-mercapto-6-metilpirimidin-5-carboxílico **1** descrito anteriormente. La síntesis de algunos derivados hidrazino de **1** con respecto a ambas actividades potenciales parece particularmente interesante y la posibilidad de formación del sistema anular de pirazolo-3,4-d]-pirimidina también es biológicamente interesante.

Calentando **2** (el éster etílico de **1**) con hidrazina anhidra en solución de etanol anhidro se obtuvo el compuesto **3** un grupo hidrazino libre. Sobre la base de los datos de espectro se atribuyó a **3** la estructura de 4-metil-pirazolo-[3,4-d]-5(H)-pirimidin-3,6-diona. En el espectro de IR de **3** (Tabla 4), aparecieron las bandas de -CONH- del sistema pirazolo (1710 (CO), 3240, 3450 (NH) y 1250 cm^{-1} (C-N), mientras que las bandas del grupo éster C-O (1130 cm^{-1}) y las del grupo $\text{NHC}=\text{S}$ (1530 cm^{-1}) desaparecieron. En espectro RMN de **3** de acuerdo con la estructura dada muestra una señal $\delta = 2.7$ (s) del grupos 6- CH_3 en la posición 6.

En el EM, la $M/e = 166$ se corresponde a la fórmula $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. La fragmentación de la pirazolopirimidina **3** se inicia con la rotura de los enlaces entre el C_3 de pirazolo y el C_5 de los anillos de pirimidina (Fig. 2). Una fragmentación adicional sigue a la de los análogos de uracilo [5].

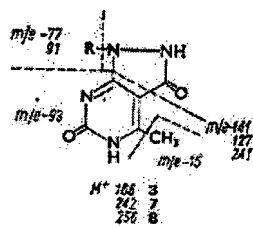
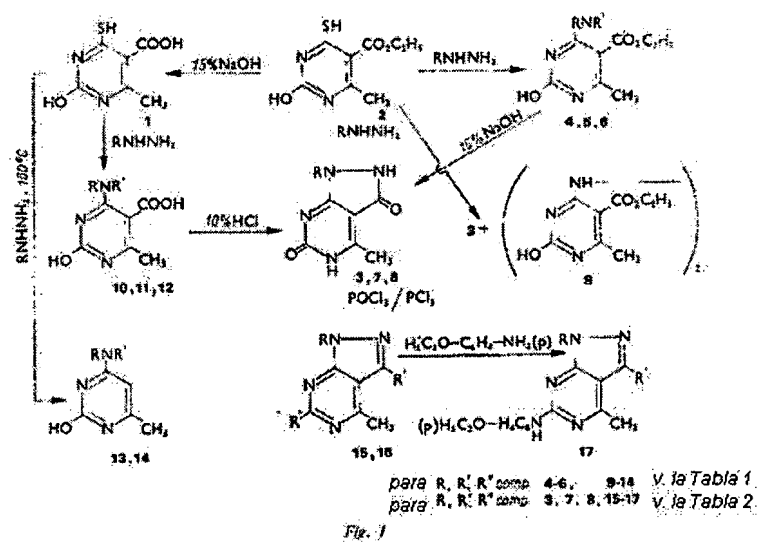
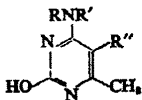


Fig. 2

Tabla 1. Derivados de 2-hidroxi-4-hidrazino-6-metilpirimidina



Compuesto	R	R'	R''	Pf. °C	Rendimiento %	Fórmula PM	Análisis		
							C	H	N
4	H	NH ₂	CO ₂ Et	descomp. 330	63,2	C ₈ H ₁₃ N ₄ O ₃ 212,17	45,28 45,55	5,66 5,11	26,41* 26,21
5	H	N=C(CH ₃) ₂	CO ₂ Et	142 – 145	56,0	C ₁₁ H ₁₆ N ₅ O ₃ 266,20	49,62 48,96	6,02 6,02	26,31 26,21
6	C ₆ H ₅	NH ₂	CO ₂ Et	206 – 208	80,1	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ 288,25	58,33 58,42	4,85 4,58	19,43 19,81
9	H		CO ₂ Et	descomp. 320	28,97	C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₆ 392,40	48,98 49,52	5,14 4,82	21,42 21,26
11	H	N=C(CH ₃) ₂	COOH	214 – 216	37,5	C ₆ H ₁₃ N ₄ O ₃ 224,17	48,21 48,75	5,35 5,85	25,00 25,09
12	C ₆ H ₅	NH ₂	COOH	273 – 274	35,7	C ₆ H ₁₃ N ₄ O ₄ 260,22	55,38 55,63	4,64 5,02	21,52 22,04
13	C ₆ H ₅	NH ₂	H	293 – 294	77,58	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O 216,20	61,11 61,32	5,55 5,62	25,92 25,38
14	CH ₃ CO	N=CHN (CH ₃) ₂	H	descomp. 280	33,3	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₃ 237,20	50,62 50,72	6,37 6,27	29,52 30,01
*Valores superiores: calculados; inferiores: hallados.									

6

Tabla 2. Derivados de 4-metilpirazolo-[3,4-d]l-pirimidina

Compuesto	R	R'	R''	Pf. °C	Rendimiento %	Fórmula PM	Análisis			
							C	H	N	Cl
3	H	OH	OH	descomp. 330	77,4 (A) 64,3 (B) 44,4 (C)	C ₆ H ₆ N ₄ O ₂ 166,12	43,37	3,61	33,73*	
							43,66	3,62	33,30	
7	C ₆ H ₅	OH	OH	descomp. 330	61,9 (A) 72,4 (B)	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ 242,22	59,49	4,16	23,17	
							59,21	4,25	23,38	
8	C ₆ H ₅ CH ₂	OH	OH	302 - 305	84,03	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ 256,23	60,93	4,68	21,87	
							60,65	4,91	21,41	
15	H	OH	Cl	descomp. 270	45,04	C ₆ H ₃ N ₄ O ₂ 184,51	39,02	2,71	30,35	19,29
							38,58	2,51	29,62	18,80
16	C ₆ H ₅	Cl	Cl	descomp. 270	49,66	C ₁₂ H ₈ N ₄ Cl ₂ 279,21	51,57	2,86	20,05	25,42
							51,18	2,81	19,51	25,09
17	H	OH	NH- C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ (p)	descomp. 270	45,2	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ 285,21	58,94	5,26	24,56	
							58,24	5,23	23,86	
Valores superiores: calculados; inferiores: hallados..										

17

1

El éster **2** en la reacción con la hidrazina hidrato proporciona **3** como monohidrato. Acortando el tiempo de reacción (de 6 horas a 45 minutos) se obtuvo el 2-hidroxi-4-hidrazino-6-metilpirimidin-6-carboxilato **4** a partir de **2**. A partir de **4** con acetona se obtuvo el derivado de isopropilindeno **5** (Tabla 1), no obstante, tras calentar **5** en una solución de NaOH al 15 % se formó **3**.

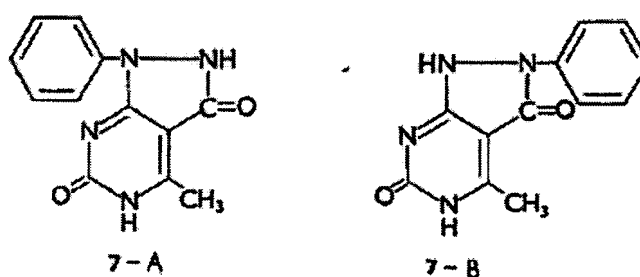


Fig. 3

De un modo similar, a partir de **2** y fenilhidrazina se obtuvo **6**, que, después de calentar con una solución de NaOH, se cicla y forma 1-fenil-4-metilpirazolo-[3,4-d]-5(H)-pirimidin-3,6-diona **7**. Esta estructura se confirmó mediante el espectro RMN (δ = 2,75(s)-CH₃ y 7,38(s) -C₆H₅) El espectro de masas de **7** muestra M/e= 244,2, que corresponde a la formula C₁₂H₁₀N₄O₂ y la fragmentación se produce de forma análoga a **3**. El compuesto **7** se puede obtener directamente mediante la fusión del éster **2** con fenilhidrazina. Con el éster de bencilhidrazina, **2** se comporta de una forma similar (Tabla 2).

En la reacción del éster **2** con fenilhidrazina se puede formar un producto bicíclico de la estructura **7A** o **7B** respectivamente (Fig. 3). No obstante, calentando **7** con una mezcla de POCl₃/PCl₅, se obtuvo el compuesto **16** 3,6-dicloro, que excluyó la estructura **7B**. La formación de **16** en esta reacción de halogenación se debe a una influencia de atracción de electrones del anillo fenilo presente en N₁, que facilita la

enolización, la etapa necesaria para la cloración.

La halogenación similar de **3** dio el derivado de 6-monocloro **15** únicamente. La posición del halógeno se confirmó mediante espectro IR en el que la banda del grupo C=O uracilo había desaparecido.

5 Inesperadamente, la reacción procede durante la fusión del éster **2** con acetilhidrazina. Entre los productos de reacción al lado de **3**, se aisló N,N'-di-(2'-hidroxi—5'-etoxicarbonil-6-metilpirimidin-4'-il)-hidrazina **9**. La estructura de **9** se confirmó mediante el espectro de masas (M/e= 392, corresponde a la fórmula C₁₆H₂₀N₆O₆) y el espectro de RMN (véase la sección experimental).

10 Mediante la fusión del ácido **1** con hidrazina anhidra o calentando los reactivos en etanol anhidro se formó una mezcla compuesta a partir de la cual se aisló ácido 2-hidroxi-4-hidrazino-6-metilpirimidin-6-carboxílico **10** como el derivado de iso-propilideno **11**. Calentando con una solución de HCl al 10 %, la solución del ácido bruto **10** sufre ciclación en **3**. Con fenilhidrazina, en medio de etanol anhidro **1** dio (como cabría
15 esperar) **12**, pero cuando la reacción se llevó a cabo sin el disolvente a 150-160 °C se obtuvo el compuesto **12** principal probablemente formado, descarboxilato y 2-hidroxi-4-(1'-fenil-1'-hidrazino)-6-metilpirimidina **13**. Esta estructura se observa también en los espectros IR, RMN y EM.

Tabla 3. Espectros IR de los derivados de pirimidina y pirazolo-[3,4-d]-pirimidina

Compuesto	Bancas características (cm ⁻¹)								
	N H Pirazol	N H hidraz.	C - O uracilo	C O éster	C - O amida	C - O uracilo	C - N	C - O	C ₆ - H ₅
3	3440 3240	---	3100 2950	---	1710	---	---	---	---
4	---	3420 3300 1550	3050 2950	1680	---	1695	1375 1250	1300 1130	---
5	---	3450 3250 1550	3050 2900	1685	---	1650	1370 1258	1140	---
6	---	3310 1585	3050 3000 2950	1660	---	1660	1380 1260	1130	1500 755
7	3450	---	3100 3000	---	1700	1640	1350 1270	---	1500 760
9	---	3250 1510	3000 2950	1660	---		1380 1310	1130	---
11	---	3450 3350	3120 2950	---	1720	1640	1380	1130	---
12	---	3260 1510	3120 2980	---	1720	---	1260	1140	1500 740
13	---	3250 1600	3050 2950	---	---	1640	1395 1340	---	1500 750
14	---	---	3100 2950	---	1730	1640	1230 1250	---	---
15	3410	---	3100 2950	---	1710	---	1380 1240	---	---
16	---	---	3100 2950	---	1710	---	1250	---	1500 760

La reacción del ácido **1** con acetilhidrazina en dimetilformamida (DMF) tiene un curso interesante. Probablemente, el ácido 2-hidroxi-4-(1'-acetilhidrazino)-6-metilpirimidin-5-carboxílico intermedio formado sufre descarboxilación y, después, tras reaccionar con DMF, da N-acetil-N-(2'-hidroxi-6'-metilpirimidin-4'-il)-N'-
5 dimetilaminoformilhidrazona **14**. Esta estructura es compatible con el espectro IR (Tabla 4, banda -CH=N- a 1525 cm^{-1}). El átomo de cloro en **15** se substituyó fácilmente con aminas aromáticas. De este modo se preparó **17**.

Tabla 4. Resultados de la investigación citostática

Compuesto	In vitro						In vivo	
	ECa *			Ly **			ECa *	Ly **
	1000***	100	10	1000	100	10	50 mg/kg	
3	+++	+	+	++	+	+	76****	61
7	++	-	-	++	++	+	71	65

*Carcinoma de Ehrlich, **linfoma NK, ***concentración en γ/cm^3 , **** % inhibición de tumores

5 malignos en crecimiento en ratón.

Cribado biológico. El compuesto 13 muestra propiedades antiinflamatorias y virostáticas *in vitro*. Los compuestos 3 y 7 poseen una actividad citostática muy interesante tanto *in vitro* como *in vivo*. Actualmente se están realizando investigaciones adicionales de las propiedades biológicas.

10

SECCIÓN EXPERIMENTAL

El ácido 2-hidroxi-4-mercapto-6-metilpirimidin-5-carboxílico 1 y su éster etílico 2 se prepararon de acuerdo con [2].

15

2-hidroxi-4-hidrazino-6-pirimidin-5-carboxilato de etilo 4. La solución de 2,0 g (9,3 mmol) del éster 2, 3,2 cm^3 (25,6 mmol) de hidrazina hidrato (40 %) en 60 cm^3 de etanol se sometió a reflujo durante 45 minutos y se filtró en caliente. A partir del filtrado enfriado se obtuvieron cristales amarillentos (1,2 g) de 4.

4 RMN $_{(\text{DMSO})}$ δ (en ppm): α 1,25 (t) CH_3 en éster, 4,2 (c) CH_2 - en éster.

20

Del mismo modo se preparó 6 a partir de 4 y fenilhidrazina.

4

6 RMN (DMSO) δ (en ppm): δ 1,25 (t) CH₃ en éster, 4,13 (c) CH₂- en éster, 6,62 (d) y 7,12 (t) C₆H₅-

Isopropilidenhidrazona 5. El reflujo de 2,0 g de **4** bruto en 100 cm³ de acetona durante 1/2 hora dio, tras enfriamiento, 1,4 g de **5**, que se purificó mediante recristalización en etanol al 30 %.

5 RMN (DMSO) δ (en ppm): 1,25 (t) CH₃ en éster, 4,2 (c) CH₂- en éster 1,8 (s) - CH₃ 1,9 (s) CH₃. 9.62 N-H.

10 *4-Metil-pirazolo-[3,4-d]5H-pirimidin-3,6-diona 3.*

Procedimiento A. La solución de 10 g (46,5 mmol) de **2**, 12 cm³ (375 mmol) de hidrazina anhidra en 300 cm³ de etanol anhidro se sometió a reflujo durante 7 horas. El producto **3** separado durante el calentamiento (8 g) se filtró y se recristalizó después en DMSO.

15 *Procedimiento B.* 2,0 g (9,3 mmol) de **2** y 3,2 cm³ (25,6 mmol) de hidrazina hidrato se calentaron a reflujo en un baño de aceite a 110-120 °C durante 1-5 horas. El residuo se procesó mediante reflujo dos veces con una porción de 30 cm³ de metanol y el **3** obtenido se purificó como en el procedimiento A.

20 *Procedimiento C.* La suspensión de 1 g de ácido bruto **10** en 20 cm³ de una solución al 10 % de HCl se sometió a reflujo durante 1 hora. Se recogió el producto de la reacción de recristalización (0,4 g), se lavó con agua (10 cm³) y, después, se purificó como en el procedimiento A.

3 RMN (CF₃COOD) δ (en ppm): 2,7 (s) CH₃ en la posición 4.

25 *1-fenil-4-metilpirazolo-[3,4-d]-5H-pirimidin-3,6-diona 7*

Procedimiento A. La mezcla de 2,0 g (9,3 mmol) de **2** y 7 cm³ (71,2 mmol) de fenilhidrazina) se calentó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con 20 cm³ de CHCl₃, el residuo sin disolver se recrystalizó en etanol-piridina (10:1) para obtener **7** como placas amarillas.

5 *Procedimiento B.* En 11 cm³ de una solución al 15 % de NaOH se disolvieron 1,4 g (6,5 mmol) del éster **6** y después se sometió a reflujo durante 40 minutos. Después de enfriar, la solución se filtró y al filtrado se añadió HCl al 10 % hasta llegar a un pH de 6. El producto precipitado (1,0 g) se filtró, se lavó con agua y después se purificó como en el procedimiento A.

10 **7** RMN (CF₃ COOD) δ (en ppm): 2,75 (s) CH₃ en la posición 4, 7,38 (s) C₆H₅.

1-bencil-4-metilpirazolo-[3,4-d]-5H-pirimidin-3,6-diona 8. La mezcla de 1 g (4,6 mmol) de **2** y 1,8 g (14,7 mmol) de bencilhidrazina se calentó hasta 110-115 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción enfriada se añadió éter para separar el compuesto amarillo **8**. El producto bruto se recrystalizó en 50 cm³ de etanol.

15 **8** RMN (CF₃ COOD) δ (en ppm): 2,75 (s) CH₃ en la posición 4, 5-O (s) CH₂, 7,13 (s) C₆H₅; EM; M (int. rel.): m/e 256(61)M]⁺; 179(34) M-C₆H₅]⁺; 152(15) M-C₆H₅CHN]⁺; 125(10), C₅H₅N₂O₂]⁺; 113(20), C₄H₅N₂O₂]⁺; 112(9), C₄H₄N₂O₂]⁺; 109(25), C₄H₅N₂O₂]⁺; 104 (15), C₇H₆N]⁺; 91(100), C₆N₅CH₂]⁺; 84(15) C₃H₄N₂O]⁺; 20 77(20), C₆H₅]⁺; 69(25), C₂HN₂O]⁺; 66(18), C₃H₂N₂]⁺; 56(12), CN₂O]⁺; 44(19) CH₂NO]⁺; 43 (18), CH₃CN]⁺; 42(11), CNO]⁺; 39(31), C₃H₃]⁺; 27(18), HCN]⁺.

N,N'-4,4'-di-(2'-hidroxi-5'-etoxicarbonil-6'-metilpirimidinil-4')-hidrazina 9. La mezcla de 3,4 g (15,8 mmol) de **2** y 3,4 g (45,9 mmol) de acetilhidrazina se calentó en un baño de aceite a 120-130 °C durante 1,5 horas. La mezcla fundida se llevó a 25

ebullición con CHCl_3 (30 cm^3) y, después, con etanol (30 cm^3) y se desecharon dichas soluciones. Al residuo (1,5 g) se añadió DMSO (20 cm^3), que se llevó a ebullición y el compuesto **9** sin disolver (0,3 g) se filtró en caliente. El filtrado se enfrió hasta la temperatura ambiente y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para dar **9**, que se puede recrystalizar en DMSO ($0,1 \text{ g}/15 \text{ cm}^3$).

9 RMN ($\text{CF}_3 \text{ COOD}$) δ (en ppm): 1,4 (t) CH_3 del éster 4,6 (c) CH_2 del éster, 2,55 (s) CH_3 en la posición 6. EM: M (int. rel.): m/e 392(88), M^+ ; 319(11), $\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$; 304(8), $\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_3]^+$; 274(12), $\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5]^+$; 259(11), $\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_3]^+$; 197(29), $\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_3]^+$; 169(14), $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3]^+$; 166(17), $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2]^+$; 152(23), $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$, 123(23), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}]^+$; 108(29), $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}]^+$; 82(15), $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$; 68(29), $\text{C}_2\text{N}_2\text{O}]^+$; 55(18), $\text{C}_2\text{HNO}]^+$; 45(41), $\text{OC}_2\text{H}_5]^+$; 44(88), $\text{CH}_2\text{NO}]^+$; 43(40), $\text{HCNO}]^+$; 31(100), $\text{N}_2\text{H}_3]^+$; 29(64), $\text{NH-N}]^+$; 28(28), $\text{CO}]^+$; 27(64), $\text{C}_2\text{H}_3]^+$; 15(34), $\text{CH}_3]^+$.

N'-isopropiliden hidrazona **11**. La mezcla de 2 g (10,7 mmol) de **1**, 4 cm^3 (125 mmol) de hidrazina anhidra en 200 cm^3 de etanol anhidro se sometió a reflujo durante 6 horas. A partir de la mezcla enfriada se filtraron 2,3 g del precipitado, que, tras calentar durante 30 minutos con 50 cm^3 de acetona y filtración en caliente, dieron **11** a partir del filtrado enfriado.

El compuesto **12** se preparó a partir de **1** y fenilhidrazina, de un modo análogo; para la recrystalización se usó piridina.

11 RMN ($\text{CF}_3 \text{ COOD}$) δ (en ppm): 2,0 (s) CH_3 , 2,12 (s) CH_3 , 2,75 (s) $-\text{CH}_3$ en la posición 6.

2-hidroxi-4-(1'-fenilhidrazino)-6-metilpirimidina **13**. La mezcla de 2 g (10,1 mmol) de **1** y 4 cm^3 (40,4 mmol) de fenilhidrazina se calentó en un baño de aceite a 150°C .

La fusión resultante se trituró con CHCl_3 y se recogieron los cristales, y, después, se recrystalizaron primero en piridina y, después, en DMSO para dar el compuesto **13** puro.

EM: M (int. rel.): m/e 216(100), M^+ ; 201(6), $\text{M}-\text{CH}_3^+$; 200(6), $\text{M}-\text{NH}_2^+$; 125(13), $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3\text{O}^+$; 108(13), $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}^+$; 93(88), $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2^+$; 91(26), $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$; 82(16), $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}^+$; 77(28), C_6H_5^+ ; 66(35), $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}^+$; 42(28), CNO^+ .

N-acetil-*N*-(2'-hidroxi-6-metilpirimidin-4'il) *N*'-dimetilamino-formilhidrazona **14**. A la solución de 2 g (10,1 mmol) de **1** en 10 cm^3 de DMF se añadió en porciones 4,6 g (62,1 mmol) de acetilhidrazina y después se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución caliente se filtró. Del filtrado enfriado se obtuvo el compuesto **14** sólido (rendimiento 0,8 g), se purificó mediante ebullición repetida con etanol.

4-metil-6-cloropirazolo-[3,4-*d*]-pirimid-3-ona **15**. La mezcla de 4 g (24 mmol) de **3**, 12 g de PCl_5 y 16 cm^3 de POCl_3 se sometió a reflujo en un baño de aceite a 120-130 $^\circ\text{C}$ durante 5 horas. El exceso de POCl_3 se eliminó a presión reducida y el residuo se vertió en agua helada para obtener 3,1 g de **15**. El producto bruto se purificó mediante reflujo con agua y después se recrystalizó en DMF diluido.

Mediante el procedimiento análogo se preparó **16**. El residuo, que se había vertido en agua helada, se alcalinizó añadiendo una solución de NaHCO_3 y el sólido resultante se recogió mediante succión. El producto bruto se purificó (dos veces) disolviendo en CHCl_3 y se volvió a precipitar añadiendo éter de petróleo y se recrystalizó en etanol- CHCl_3 para dar el compuesto **16** puro.

4-metil-6-(4'-etoxifenilamino)-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimid-3-ona **17**. En 50 cm^3 de

DMF se disolvió 1 g (5,4 mmol) de **15** y, después de añadir 3 cm³ (23,3 mmol) de p-fenetidina, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, y después se filtró en caliente. Mediante la adición al filtrado de HCl diluido se separó el compuesto **17**. Se recristalizó en DMF diluido. Se obtuvo un rendimiento de 0,7 g.

- 5 Los espectros IR (en KBr) se obtuvieron en un espectrofotómetro Unicam SP-1000. Los espectros RMN de ¹H se obtuvieron en un espectrómetro Tesla-10. Los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro AEJ-MS-9.

REFERENCIAS

1. Cheng C. C., Robins R. K.: J. Org. Chem., 1956, 21, 1240.
2. Machoń Z., Dlugosz A.: Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1973, 25, 579
3. Machoń Z., Dlugosz A., Mordarski M: Solicitud de patente polaca 1975.
- 5 4. Parmar S. S., Pandey B. R.: J. Med. Chem., 1964, 7, 186.
5. Rice J. M., Dudek G. O., Barber M.: J. Am. Chem. Soc., 1965. 87, 4569.
6. Robins R. K.: J. Med. Chem., 1964, 7, 186.
7. Scholten M., Robins R. K., Simon L. N.: J. Med. Chem.. 1975, 18, 460.
8. Senga K., Novinson T., Springer R. H.: J. Med. Chem., 1975, 18, 312.
- 10 9. Thomas J., Berkoff Ch. E., Flagg W. B.: J. Med. Chem., 1975, 18, 245.
10. Townsend L. B., Long R. A., Mc Graw J. P.: J. Org. Chem., 1974, 39, 2023.
11. Wirght G. E., Brown N. C.: J. Med. Chem., 1974, 17, 1277.

Recibido el 11 de enero de 1976.

Dirección del autor: I. Pl. Nankiera, 50-140 Wroclaw, Polonia.