

NOVOS DERIVADOS DO SISTEMA HETEROCÍCLICO 1H-PIRAZOLO[3,4-*b*]PIRIDINA: SÍNTESE E ASSINALAMENTOS DE HIDROGÊNIO E CARBONOS POR RMN 1D E 2D
Heloisa de Mello, Edson Fernandes da Silva, Aurea Echevarria, Mário Geraldo de Carvalho

Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - 23851-970 - Seropédica - RJ

Alice Maria Rolim Bernardino

Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - Universidade Federal Fluminense - 24020-150 - Niterói - RJ

Recebido em 3/10/97; aceito em 18/3/98

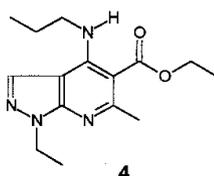
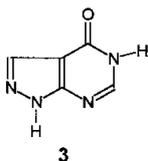
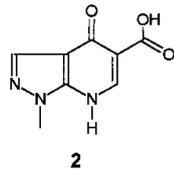
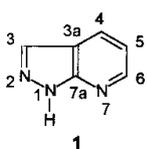
NEW DERIVATIVES OF 1H-PYRAZOLO[3,4-*b*]PYRIDINE HETEROCYCLIC SYSTEM: SYNTHESIS AND HYDROGEN AND CARBON ASSIGNMENTS BY 1D AND 2D NMR. The synthesis and NMR analysis of seven new 4-(aryl)amino-5-carboethoxy-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines (7-13) are described. The synthetic approach used involved the preparation of intermediates 5-aminopyrazol (4), the enamine derivative (5) and the 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (6). Compounds (7-13) were obtained by treatment of 6 with the desired aniline. The structures of new heterocyclic compounds and their precursors intermediates were assigned on the basis of spectral analysis including 1D and 2D NMR experiments [^1H ; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ and DEPT; $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY; $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY, $^n\text{J}_{\text{CH}}$, $n = 1, 2$ or 3 (HETECOR and COLOC)].

Keywords: 1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine; 1D and 2D NMR; heterocyclic compounds.

INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos do sistema 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**1**) apresentam relação estrutural com os indóis, azaindóis e as bases purínicas do DNA, cujas importâncias biológicas são muito significativas. Diversos derivados polissubstituídos desse sistema, cujo primeiro relato data de 1906¹, tem sido sintetizados. Este sistema heterocíclico desperta grande interesse devido, principalmente, a sua ocorrência na composição de moléculas com diversificada atividade farmacológica^{2,3}.

A literatura relata que alguns desses derivados se apresentam como novos e promissores antimetabólitos purínicos ou pirimidínicos⁴. Substâncias do tipo **2**, foram sintetizadas como análogos mais ativos do alopurinol, **3**, utilizado no tratamento clínico da "gota", como inibidor da xantina oxidase⁵ e, na quimioterapia de alguns tumores^{3,6}, enquanto que o derivado **4**, apresenta atividade ansiolítica e anticonvulsivante⁷.



A síntese de compostos contendo o sistema 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, entre outras opções, pode ser realizada mediante a utilização de piridinas apropriadamente substituídas ou a partir de amino-pirazóis⁸⁻¹⁴.

Dando continuidade ao programa de pesquisa que visa a síntese de novos compostos heterocíclicos contendo o sistema **1** em sua estrutura, com possível atividade antiparasitária, entre elas a antimalarial^{15,16}, este trabalho apresenta a obtenção de sete

novos derivados 5-carboetoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridinas (**7-13**) substituídos nas posições para ou meta do anel piridínico e, sua caracterização através da análise espectroscópica de infravermelho e RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Proton Noise Decoupled) com experimentos uni- (1D) e bi-dimensionais (2D), utilizando-se as técnicas DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (Correlation Spectroscopy), $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY, $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (HETECOR - Heteroscalar Correlation) e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY, $^n\text{J}_{\text{CH}}$, $n = 2$ ou 3 (COLOC - Correlation spectroscopy via Long-range Couplings).

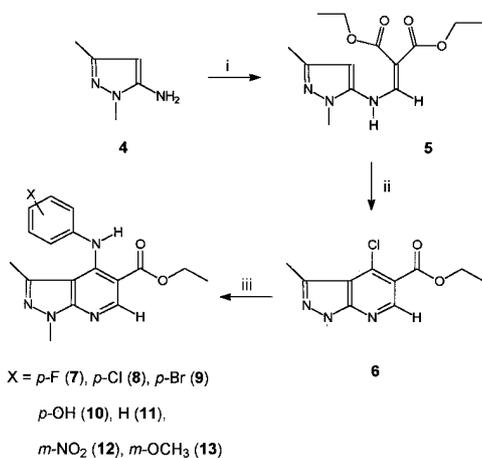
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do 5-amino-1,3-dimetilpirazol (**4**) e do etoximetilenoalonato de dietila, foi obtido o intermediário α -carboetoxi- β -(1,3-dimetil-5-aminopirazolilamino) acrilato de etila (**5**). Este, quando reagido com oxicloreto de fósforo levou ao 5-carboetoxi-4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina^{2,3,17} (**6**), que posteriormente em reações de acoplamento^{18,19} com as anilinas apropriadas produziu a 4-fenilamino-5-carboetoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**7**) e as 4-(aril)amino-5-carboetoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridinas (**8-13**), Figura 1. Estes produtos foram obtidos com rendimentos entre 65 - 90%, com exceção dos derivados **10** e **13** (30%) e, purificados por recristalização em etanol.

Os espectros na região do infravermelho mostraram absorções entre 3100 - 3250 cm^{-1} (**7-13**) referentes ao estiramento da ligação do grupo -NH. Para o composto **10** foi observada, também, a absorção em 3500 - 3000 cm^{-1} referente ao grupo -OH. A banda de absorção correspondente ao estiramento do grupo carbonila ocorreu na faixa de 1720 cm^{-1} (**6**) e 1640 - 1630 cm^{-1} (**7-13**). A formação de ligação do tipo ponte-de-hidrogênio interna e o efeito de ressonância são responsáveis pela diminuição da frequência de absorção deste estiramento (Fig. 2).

Os assinalamentos dos prótons e carbonos nos espectros de RMN do intermediário **6**, puderam ser confirmados através da comparação com dados obtidos na literatura³ para a molécula 1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, Figura 3.

Os espectros de RMN de ^1H das substâncias em estudo neste trabalho revelaram a absorção dos prótons piridínicos H-6 e do grupamento -NH nas faixas de δ 7,9 - 9,0 e δ 9,3 - 10,4,



i : Etoximetilomalonato de dietila; etanol; Δ
 ii : POCl₃; Δ
 iii : Anilina *p*- ou *m*-substituída; Δ

Figura 1. Reações envolvidas para a obtenção dos derivados 7-13.

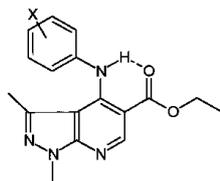


Figura 2. Formação da ligação do tipo ponte-de-hidrogênio interna.

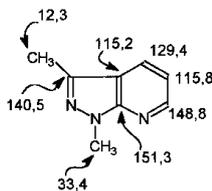


Figura 3. Valores dos deslocamentos químicos dos carbonos para o heterociclo 1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina.

respectivamente. Para os compostos **10** e **11**, foram observados ainda singletos em δ8,7 e 3,7, referentes aos prótons da hidroxila ligada ao carbono C-4' e metoxila ao carbono C-3', respectivamente. Estes espectros mostraram também singletos intensos em δ1,6 e 4,0 (**7**); 1,7 e 4,0 (**8**); 1,7 e 4,0 (**9**); 0,6 e 3,0 (**10**); 1,6 e 4,0 (**11**); 1,7 e 4,0 (**12**) e 1,7 e 4,0 (**13**) referentes aos prótons das metilas 3-CH₃ e N-CH₃, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

Experiências bidimensionais de correlação homonuclear (¹H x ¹H - COSY) mostraram as correlações já esperadas entre o tripleto e quarteto [δ1,4 (t, J=7,0 Hz) e 4,4 (q, J=7,0 Hz) (**7**); δ1,4 (t, J=7,1 Hz) e 4,4 (q, J=7,1 Hz) (**8-9**); δ0,4 (t, J=7,0 Hz) e 3,4 (q, J=7,0 Hz) (**10**); δ1,4 (t, J=7,0 Hz) e 4,3 (q, J=7,0 Hz) (**11**); δ1,4 (t, J=7,0 Hz) e 4,4 (q, J=7,0 Hz) (**12**); δ1,4 (t, J=6,8 Hz) e 4,4 (q, J=6,8 Hz) (**13**)] referentes aos prótons do grupo etoxi das moléculas. Nestas experiências, as demais correlações dos sinais na região de prótons aromáticos associadas as suas multiplicidades e respectivas integrações, foram utilizadas em conjunto com as análises bidimensionais a longa distância, possibilitando os assinalamentos dos prótons aromáticos do grupo fenila. Os dubletos em δ7,1 (d, J=8,5 Hz) e 7,3 (d, J=8,5 Hz) (**8**); δ7,0 (d, J=8,7 Hz) e 7,4 (d, J=8,7 Hz) (**7**); δ6,9 (d, J=8,6 Hz) e 7,2 (d, J=8,6 Hz) (**10**) se relacionaram então, aos prótons H-2'6' e H-3'5', respectivamente e, os sinais em δ7,1 (m) e 7,3 (m) aos prótons H-2'4'6' e H-3'5' (**11**), respectivamente (Tabela 3).

Os espectros de RMN de ¹³C{¹H} e os espectros com seqüências de pulsos DEPT [θ = 90°, sinais de CH₂ e θ = 135°, sinais de CH e CH₃ em fase oposta a CH₂] permitiram distinguir os sinais correspondentes aos carbonos metílicos, metilênicos e metínicos (Tabelas 1 e 2).

As análises dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares spin-spin (acoplamento escalar) a uma ligação (1H x ¹³C - COSY - ¹J_{CH}) associadas às informações acima citadas, permitiram a distinção entre os sinais dos carbonos C-6, O-CH₂, CH₂ - CH₃ e N-CH₃ (Tabelas 1 e 2).

Utilizando as correlações a longa distância (1H x ¹³C - COSY - ⁿJ_{CH}, n = 2 ou 3) dos prótons das metilas menos protegidas com os carbonos distantes a 2 e 3 ligações [²J_{CH} = C-3 (3-CH₃), C-5 (H-6); ³J_{CH} = C-3a (3-CH₃, NH), C-4 (H-6), C-5 (NH), C-7a (H-6, N-CH₃)], Tabela 3, a avaliação dos assinalamentos efetuados para outras moléculas contendo o sistema 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina^{16, 20} e, com o auxílio da regra da aditividade^{21a}, foi possível atribuir inequivocamente as freqüências dos carbonos quaternários destas moléculas. Ainda nestes espectros pôde-se observar para os compostos **8** e **9**, as correlações do próton do grupo NH com C-2'6' (³J_{CH}) que permitiram os assinalamentos dos carbonos C-2'6' em δ123,8 (**8**) e 124,1 (**9**) e, conseqüentemente identificar, sem margem de erro, os carbonos C-3'5' em δ129,6 (**8**) e 132,6 (**9**). Através destes dados e por analogia com outras moléculas contendo o mesmo sistema heterocíclico²⁰, estes mesmos carbonos puderam ser assinalados em **10** (C-2'6' em δ116,2 e C-3'5' em 125,5).

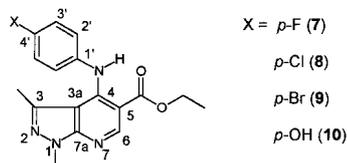
Para a molécula não-substituída, **11**, a correlação bidimensional heteronuclear (¹J_{CH}) entre o sinal em δ122,9 e o multipeto em δ7,1, confirmou os assinalamentos dos C-2'6', de acordo com a atribuição anterior dos H-2'6' e 4'. O sinal em δ125,0 foi atribuído para o C-4, pois mostrou-se correlacionado (¹J_{CH}) também com o multipeto em δ7,12. Finalmente os carbonos C-3'5', por mostrarem uma correlação ¹J_{CH} com H3'5', foram assinalados em δ129,5. Estas atribuições para o anel fenila estão de acordo com o esperado, segundo o efeito de ressonância (+R) de proteção do grupo NHR.

No caso das moléculas *meta*-substituídas, **12** e **13**, os carbonos C-2'4', foram tidos como mais blindados quando comparados aos C-5'6', devido ao efeito de proteção gama (γ), exercido pelos grupos NO₂ e OCH₃, sendo que, o C-2' [δ116,2 (**12**) e 108,6 (**13**)] é o de menor deslocamento químico em função do efeito mesomérico de proteção do NHR e, o C-5' mais desblindado [130,3 (**12**) e 130,2 (**13**)], por não sofrer nenhum efeito de proteção significativo. Essas atribuições tiveram sua confirmação nos espectros bidimensionais (ⁿJ_{CH}, n = 1 e 3). Restaram assim, as atribuições dos carbonos quaternários C-1', C-4' para os *para*- e, C-3' para os *meta*-substituídos, que mostraram correlações nos espectros bidimensionais a longa distância com sinais em δ129,9 e 141,6 (**8**); δ117,5 e 142,3 (**9**); δ133,8 e 155,5 (**10**), para os carbonos C-1' e C-4', respectivamente; δ144,6 e 149,2 (**12**) e δ144,0 e 160,7 (**13**), para os carbonos C-1' e C-3', respectivamente.

Para a molécula **7**, foram observados sinais desdobrados de carbonos metínicos em δ124,9 e 116,4 que se mostraram correlacionados com os sinais dos prótons em δ7,1 e 7,0.

Baseando-nos em assinalamentos efetuados para derivados aromáticos *p*-fluorossustituídos^{21b} e através da comparação dos valores das constantes de acoplamento ¹³C - ¹⁹F a uma ligação (¹J_{CF} = 158 - 400 Hz), duas ligações (²J_{CF} = 15 - 25 Hz), três ligações (³J_{CF} = 0 - 15 Hz) e quatro ligações (⁴J_{CF} = 2 - 3 Hz), pôde-se atribuir a C-2'6' o sinal em δ124,9 (³J_{CF} = 7,9 Hz) e a C-3'5' o sinal em δ116,6 (²J_{CF} = 22,6 Hz). Assim os sinais em δ7,1 e 7,0 se relacionam aos prótons H-2'6' e H-3'5', respectivamente. Foi observado também, o desdobramento do sinal de carbono quaternário em δ162,6 (¹J_{CF} = 242,2 Hz) atribuído a C-4', restando ao valor δ139,1 ser relacionado ao carbono C-1'.

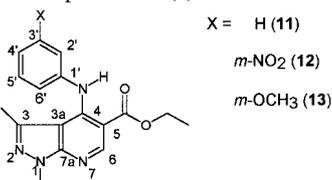
Tabela 1. Dados de RMN ^1H (200,13 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) dos derivados *para*-substituídos **7-9** em CDCl_3 e **10** em $\text{DMSO-}d_6$. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.



C/H	δ_{C}				δ_{H}			
	7	8	9	10	7	8	9	10
3	141,9	141,8	141,8	141,0	-	-	-	-
3a	104,0	104,9	105,0	103,3	-	-	-	-
4	151,6	150,9	150,7	151,7	-	-	-	-
5	103,3	103,8	104,0	101,9	-	-	-	-
6	152,4	152,3	152,4	151,9	8,9 (s)	9,0 (s)	-	-
9,0 (s)	8,9 (s)	-	-	-	-	-	-	-
7a	152,6	152,4	152,5	153,7	-	-	-	-
1'	139,1	141,6	142,3	133,8	-	-	-	-
2', 6'	124,9 ^b	123,8	124,1	116,2	7,1 (d)	7,1(d;8,5)	7,0(d;8,7)	6,9(d;8,6)
3', 5'	116,4 ^b	129,6	132,6	125,5	7,0 (d)	7,3(d;8,5)	7,4(d;8,7)	7,2(d;8,6)
4'	162,6	129,9	117,5	155,5	-	-	-	-
3-CH ₃	15,7	15,8	15,9	15,2	1,6 (s)	1,7 (s)	1,7 (s)	1,6 (s)
N-CH ₃	33,6	33,6	33,6	33,3	3,9 (s)	4,0 (s)	4,0 (s)	4,0 (s)
O-CH ₂	60,9	60,9	61,0	60,6	4,4(q;7,0)	4,4(q;7,1)	4,4(q;7,1)	4,4(q;7,0)
CH ₂ -CH ₃	14,3	14,2	14,2	14,1	1,4 (t;7,0)	1,4 (t;7,1)	1,4 (t;7,1)	1,4 (t;7,0)
C=O	168,9	168,7	168,8	168,4	-	-	-	-
N-H	-	-	-	-	10,4 (s)	10,3 (s)	10,3 (s)	10,3 (s)
O-H	-	-	-	-	-	-	-	8,7 (s)

^a Valores obtidos das correlações espectroscópicas heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$). ^b Sinais observados como dupletos devido aos acoplamentos $^1\text{J}_{\text{CF}} = 245,2$; $^2\text{J}_{\text{CF}} = 22,6$ e $^3\text{J}_{\text{CF}} = 7,0$ Hz.

Tabela 2. Dados de RMN ^1H (200,13 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) dos derivados **11-13** em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos^a estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.



C/H	δ_{C}^b			δ_{H}		
	11	12	13	11	12	13
3	142,1	141,1	142,3	-	-	-
3a	104,7	105,5	105,0	-	-	-
4	151,3	149,6	151,1	-	-	-
5	103,4	104,9	103,6	-	-	-
6	152,4	152,3	152,2	8,9 (s)	9,0 (s)	9,0 (s)
7a	154,0	152,4	152,4	-	-	-
1'	142,9	144,6	144,0	-	-	-
2'	122,9	116,2	108,6	7,1 (m)	7,9 (sl)	6,7 (sl)
3'	129,5	149,2	160,7	7,3 (m)	-	-
4'	125,0	118,9	110,5	7,1 (m)	7,9 (sl)	6,7 (sl)
5'	129,5	130,3	130,2	7,3 (m)	7,4 (m)	7,2 (m)
6'	122,9	127,1	115,0	7,1 (m)	7,4 (m)	6,7 (sl)
3-CH ₃	15,5	15,9	15,5	1,6 (s)	1,7 (s)	1,7 (s)
N-CH ₃	33,5	33,6	33,5	4,0 (s)	4,0 (s)	4,0 (s)
O-CH ₂	60,7	61,2	60,8	4,3(q,J=7,0)	4,4(q,J=7,0)	4,4(q,J=6,8)
CH ₂ -CH ₃	14,2	14,2	14,2	1,4 (t,J=7,0)	1,4 (t,J=7,0)	1,4 (t,J=6,8)
C=O	168,8	168,5	168,7	-	-	-
N-H	-	-	-	10,4 (s)	10,4 (s)	10,4 (s)
O-CH ₃	-	-	55,2	-	-	3,7 (s)

^a Valores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$). ^b A multiplicidade dos sinais foi deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C - DEPT.

Tabela 3. Correlações espectroscópicas bidimensionais homonucleares de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY) e heteronucleares de hidrogênio e carbono-13 ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY) através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações, observadas para os derivados **7-13**.

C / H	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY		$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY
	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
3	3-CH ₃ (7-13)	-	-
3a	-	3-CH ₃ (7-13); NH(8-13)	-
4	-	H-6 (7-13)	-
5	H-6 (7-13)	N-H (7-10)	-
6	-	-	-
7a	N-CH ₃ (7)	H-6 (8-13)	-
1'	H-2'6' (8); H-6' (12)	H-3'5' (8-10); H-5' (11-13)	-
2'	H-3'5' (9)	N-H (7-10); H-4' (12); H-4'6' (13)	H-3'5' (7-10); H-3' (11)
3'	H-2'6' (8, 9)	H-5' (12); OCH ₃ , H-5' (13)	H-2'6' (7-10); H-4' (11)
4'	H-3'5' (8, 9)	H-2'6' (8-10); H-2' (12); H-6' (13)	H-5' (12, 13)
5'	H-2'6' (8, 9)	-	H-4' (11); H-4'6' (13)
6'	H-3'5' (9)	N-H(7-10); H-2'4' (12); H-4'6' (13)	H-5' (11)
O-CH ₂	-	-	CH ₂ -CH ₃ (7-13)
CH ₂ -CH ₃	O-CH ₃ (13)	-	O-CH ₂ (7-10)
C=O	-	O-CH ₂ (8, 9, 11, 13); H-6 (8)	-

CONCLUSÃO

A metodologia sintética utilizada para preparação dos sete novos derivados do sistema 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina mostrou-se eficiente, apresentando bons rendimentos, com exceção dos derivados *para*-OH e *meta*-OCH₃, e facilidade na purificação dos produtos intermediários e finais.

A análise estrutural utilizando técnicas modernas de RMN, envolvendo experiências 1D e 2D, levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esses novos heterocíclis.

Resultados preliminares da determinação de atividade anti-parasitária desses derivados, particularmente anti-leishmania, indicam-nos promissoras perspectivas para um posterior estudo envolvendo correlações entre a estrutura química e a atividade biológica.

PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Mel-Tem II e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin Elmer, FT 200, em pastilha de KBr. Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro Brüker, AC-200, operando a frequência de 200,13 MHz para próton e a 50,3 MHz para carbono em CDCl₃ (**7-9**, **11-13**) e DMSO-*d*₆ (**10**) com TMS como referência interna, em tubos de 5 mm. Os experimentos em duas dimensões foram feitos utilizando-se programas da Brüker, COSY.AU para correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY) e XHCCORR.AU para correlação heteronuclear entre prótons e carbonos ($D_3 = 0,5 / 2 \text{ J}_{\text{CH}}$) com pulso otimizado para $\text{J}_{\text{CH}} = 135 \text{ Hz}$ para uma ligação e, para correlações a duas e três ligações $\text{J}_{\text{CH}} = 8 \text{ Hz}$. Os experimentos do tipo DEPT foram feitos usando-se o programa DEPTVAR.AU ($\theta = 90^\circ$ e 135°).

5-amino-1,3-dimetilpirazol (**4**); α -carboxi- β -(1,3-dimetil-5-pirazolilamino)acrilato de etila (**5**); 5-carboxi-4-cloro-1,3-dimetil-1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**6**) - Estes derivados foram preparados de acordo com os métodos descritos na literatura^{2, 3, 17}. 4-(4'- ou 3'-*X*-fenil)amino-5-carboxi-1,3-dimetil-1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**7-9**, **11-13**) - Uma mistura contendo 1,1 mmoles do derivado clorado (**6**) e 1,1 mmoles da anilina correspondente, foi aquecida por cerca de 1 hora. Após resfriamento a mistura foi tratada com solução de NaOH, até reação alcalina frente a papel indicador universal, obtendo-se por precipitação o produto final, posteriormente purificado por recristalização em etanol¹⁸. Os rendimentos brutos e os correspondentes pontos de fusão foram: 89% e 104-106°C (**7**); 90% e

105-107°C (**8**); 78% e 110-112°C (**9**); 80% e 137-140°C (**11**); 65% e 168-170°C (**12**); 30% e 123-124°C (**13**). As principais bandas de absorção nos espectros de I.V. (em KBr, cm⁻¹): ν_{NH} 3230 (**7** e **8**); 3130 (**9**); 3250 (**11-13**); $\nu_{\text{C=O}}$ 1630 (**7-8**, **13**); 1640 (**9**, **12**); 1650 (**11**); $\nu_{\text{C-O}}$ 1250, 1260 (**7-8**); 1250 (**9**, **11-13**); $\nu_{\text{C=C}}$ 1560, 1600 (**7-9**); 1590, 1575 (**11-13**); $\nu_{\text{C-Halif}}$ 2880, 2940 (**7**); 2940, 3000 (**8** e **9**); 2975, 2950 (**11-13**).

4-(4'-hidroxifenil)amino-5-carboxi-1,3-dimetil-1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**10**) - Preparou-se uma solução etanólica com 2,2 mmoles do cloridrato de 4-aminofenol e adicionou-se 1,1 mmoles do composto clorado (**6**). A mistura de reação permaneceu em refluxo por 18 horas e o produto bruto obtido por precipitação, foi recristalizado em etanol¹⁹. Rendimento bruto 30%; ponto de fusão 274-276°C; I. V. (em KBr, cm⁻¹): 3050, 3300 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2969, 2920 ($\nu_{\text{N-H}}$); 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1260 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1580, 1600 ($\nu_{\text{C=C}}$); 2900, 3000 ($\nu_{\text{C-Halif}}$).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as bolsas (HM, EFS, AE e MGC) e apóios financeiros concedidos pela CAPES, CNPq, FINEP-PADCT e FAPERJ.

REFERÊNCIAS

- Hardy, C. R.; *Adv. Heterocy. Chem.* **1984**, *36*, 343.
- Höhn, H.; Denzel, T.; Janssen, W.; *J. Heterocy. Chem.* **1972**, *9*, 235.
- Lynch, B. M.; Khan, M. A.; Teo, H. C. e Pedrotti, F.; *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 420.
- Lynch, B. M.; Robertson, A. J. e Webb, J. G. K.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1129.
- Chu, I. e Lynch, B. M.; *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 161.
- Jacobson, K. A.; Van Galen, P. J. M. e Williams, M. J.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 407.
- Bare, T. M.; Laren, C. D.; Firor, J. W.; Resh, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A. e Patel, J. B.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2561.
- Hatt, T. L. P. e Vass, J. D. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 293.
- Badger, G. M. e Rao, R. P.; *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 1267.
- Schmidt, U. e Giesselmann, G.; *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1590.
- Hermann, D. G. e Winnik, W.; *J. Heterocy. Chem.* **1994**, *31*, 393.
- Checchi, S.; Ridi, M. e Papini, P.; *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, *85*, 1558.

13. Tabak, S. V., Grandberg, I. I. e Kost, A. N.; *Chem. Heterocyclic Compd.* **1965**, *1*, 79.
14. UPJOHN Co., British Patent 1 **1968**, *104*, 115 [C. A.; **1968**, *69*, 43906].
15. Park, B. K. e Kitteringham, N. R.; *Drug Metabol. Reviews* **1994**, *26*, 605.
16. Mello, H.; Dissertação de Mestrado, UFF, Rio de Janeiro, 1995.
17. Taylor, E. C. e Hartke, K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2456.
18. Hanifin, J. W.; Capuzzi, R. e Cohen, E.; *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 1096.
19. Burckhalter, J. H.; Tendrick, F. H.; Jones, E. M.; Jones, P. A.; Holcomb, W. F. e Rawlins, A. L.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1363.
20. Bernardino, A. M. R.; Romeiro, G. A.; Mello, H. de; Souza, M. C. B. V.; Carvalho, M. G. de e Ferreira, V. F.; *Mag. Resson. in Chem.* **1996**, *34*, 730.
21. a) Kalinowski, H. O.; Berger, S. e Braun, S.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*; John Wiley & Sons Ed.; New York, 1988; pg 313.
b) *ibid.* p. 585.