

PATENTE DE INVENCION

Case 1188.



Memoria Descriptiva 259383

sobre:

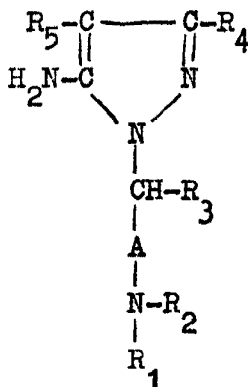
"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos".

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos de la fórmula general I

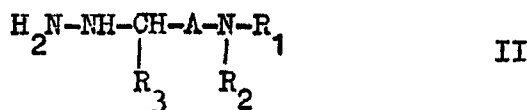


I

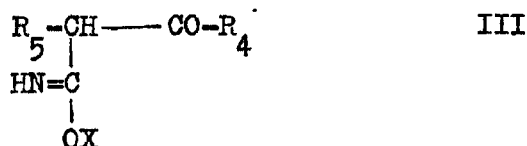
259333



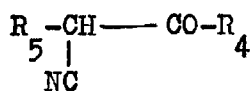
- o de sus formas tautómeras, donde  $R_1$  y  $R_2$  significan un grupo alquílico bajo, recto o ramificado, A una cadena alquilénica saturada de máximo dos átomos de carbono,  $R_3$  hidrógeno o junto con  $R_2$  un grupo etilénico,
5.  $R_4$  está por hidrógeno, un grupo alquílico, trihalogenometílico, un grupo arílico monocíclico, en caso dado sustituido, o por un grupo aralquílico monocíclico, y  $R_5$  significa hidrógeno, un grupo arílico monocíclico, eventualmente una o varias veces sustituido por cloro,
10. fluoró o grupos alquílico o alcoxi bajos, un resto carbalcoxi o un resto carboxi, que se caracteriza, porque un derivado hidracínico de la fórmula general II



- donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen el significado arriba indicado, bién se reacciona con éster acilo-imínico de la fórmula general III
- 15.



- donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado arriba indicado, y X está por un grupo alquílico bajo, a compuestos de la fórmula I arriba indicada, o bien se condensa con nitrilos de ácidos acilacéticos de la fórmula general IV
- 20.



- donde  $R_4$  y  $R_5$  poseen el significado arriba señalado, y el



259383

producto de condensación obtenido, en caso de que  $R_5$  signifique el grupo carbalcoxi, en caso dado, se saponiza y descarboxiliza.

- De acuerdo con la presente invención, los
5. nuevos derivados pirazólicos sustituidos en la posición 1 por un resto básico se obtienen dejando reposar, a temperatura ambiente, la mezcla de un derivado hidracínico de la fórmula II, por ejemplo hidracina N-metilo-4-piperidílica o hidracina dietiloamino-etílica y un éster acilimínico de la fórmula III, por ejemplo éster imino-etílico del ácido benzoilacético o éster iminoetílico del ácido  $\alpha$ -etilo-benzoilacético. Para completar la reacción se calienta la mezcla de reacción durante 1 hasta 2 horas
10. a 100-130° y a continuación se mantiene aún durante unos 30 minutos, en vacío a 12 mm Hg, a esta temperatura, con lo que se retira el alcohol formado y el agua. El producto final de la fórmula I se aísla y limpia según métodos en sí ya conocidos.
- 15.

- Los productos finales deseados de la fórmula I
20. se obtienen también si la solución de un derivado hidracínico de la fórmula II, por ejemplo N-metilo-piperidilo-4-hidracina y un nitrilo del ácido acilacético de la fórmula IV, por ejemplo nitrilo del ácido  $\alpha$ -(4-clorofenilo)-acetoacético se agitan en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo etanol abs. o ácido acético, a temperatura ambiente y a continuación en caso dado se calienta al reflujo hasta hervir. Después de retirar el disolvente se aísla el producto final según métodos conocidos, por
25. ejemplo por destilación en alto vacío y se limpia por cristalización,
- 30.



259383

Los compuestos de la fórmula I, donde  $R_5$  significa COOH se pueden obtener de los compuestos de la fórmula I, donde  $R_5$  significa COOAlk, saponificándolos, según métodos conocidos, a temperatura más elevada.

5. De los derivados de 4-carboxi-pirazol obtenidos por saponificación de 4-carbalcoxi-pirazol se pueden obtener los derivados pirazólicos sin sustituir en la posición 4 mediante disociación de dióxido carbónico en alto vacío.
10. Los derivados pirazólicos nuevos obtenidos según la presente invención son a temperatura de ambiente cristalinos o líquidos y se pueden destilar en alto vacío, en la mayoría, sin descomposición. Son compuestos básicos, que con ácidos inorgánicos y orgánicos forman sales estables, solubles en agua, cristalizadas a temperatura de ambiente.
15. Los nuevos derivados pirazólicos, obtenidos según el presente procedimiento, son, debido a sus excelentes propiedades farmacodinámicas, altamente adecuados para su múltiple aplicación como medicamentos, ya que poseen un amplio espectro de eficacia. Con reducida toxicidad tienen un efecto antiflogístico, analgético, antipirético, adrenolítico, potenciador de narcosis, rebajador de la temperatura y poseen especialmente un efecto específico antireumático. Además, algunos compuestos se caracterizan por su destacado efecto serotono-restrictor.
20. Al comprobar el efecto antiflogístico (restringidor de inflamación) en edemas formalínicas en la pata de la rata se pudo por ejemplo por administración
- 25.
- 30.

259383



subcutánea de

1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (I)

5. 1-(N-butilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (II)

y 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-isopropilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (III)

lograr el siguiente promedio de restricción del oedema formalínico (Tabla I):

10.

T A B L A I

Sustancia	Restricción promedio del oedema formalínica en % después de					
	2 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
I	-10,9	-19,9	-20,1	-19,2	-23,7	-22,4
II		-12,1	-19,3			
III		- 7,6	-23,6	-21,2	-21,5	-21,9

Al comprobar el efecto analgético en el ensayo de placas de calor en ratones ascendió el promedio de la prolongación del tiempo de reacción de 30 hasta 90 minutos, después de administración subcutánea de 50 mg/kg, con 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (IV) a un 24% y con 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (V) a un 45%.

15.

El efecto antipirético en la rata fiebrosa es con 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol (VI) y con 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluoro-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol (VII) especialmente significativo, ya que una dosis de 2-5 mg/kg aplicada intravenosamente, logra un descenso de la temperatura de por lo menos 0,7°C.

20.

259383



5. El efecto adrenolítico del 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol (VIII) en la vesícula espermática del conejo de indias aislada es sólo 6 veces más débil que con la dihidroergotamina, el adrenolítico mejor conocido.

10. Un efecto potenciador de narcosis muy bueno lo tiene el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (IV) que, en inyección subcutánea de 41 mg/kg en ratones, en un 50% de los ensayos logró que una dosis de pentotal condujera a una narcosis de, por lo menos, dos minutos de duración.

15. Con respecto al efecto descendedor de la temperatura muestra la sustancia IV asimismo un efecto destacado. Como muestra la siguiente tabla II, el compuesto desciende en dosis de 5 - 20 mg/kg, administrado intravenosamente, muy destacadamente la temperatura rectal en ratas fiebrosas.

T A B L A II

Promedio del descenso de la temperatura rectal de la rata fiebrosa 50-70 minutos después de administración intravenosa de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol (IV):	
Dosis	Promedio del descenso de la temperatura
20 mg/kg	-3,2º
10 mg/kg	-2,6º
5 mg/kg	-0,8º

20. La restricción del oedema serotoninico en la pata de la rata, después de administración subcutánea de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol (VIII), está mostrada en la siguiente

Tabla III.



T A B L A    I I I

Sustancia	Restricción del edema serotoninico después de administración subcutánea de				
	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg
VIII	-5,6%	-21,3%	-36,1%	-44,7%	-50,8%

Como los nuevos derivados pirazólicos se pueden transformar con ácidos inorgánicos y orgánicos muy fácilmente en sales solubles en agua, dispone la terapia de derivados pirazólicos que se caracterizan por una resobilidad especialmente buena, así también para las formas de aplicación a administrar per os, por ejemplo tabletas.

5.

Además, permiten de esta manera que la obtención de soluciones altamente concentradas, que en muchos casos son imprescindibles para la terapia de shock parenteral, sea

10.

especialmente sencilla. Además, los derivados pirazólicos obtenidos según el presente procedimiento se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de medicamentos.

Los derivados hidracínicos de la fórmula II,

15.

empleados como materiales de partida, donde  $R_1$  significa un grupo alquílico bajo,  $R_2$  y  $R_3$  juntos un grupo etilénico y A posee el significado señalado, se pueden obtener, si una N-alquilo-4-piperidona o una N-alquilo-3-pirrolidona se condensa con una hidracina monoacídica, la hidra-

20.

zona acídica formada se reduce al derivado hidracínico acilado y el grupo acídico <sup>se</sup> disocia, bajo calor, con un ácido mineral acuoso. Los derivados hidracínicos de la fórmula II, donde  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno, significa un



arriba indicado, se obtienen, si un halogenuro dialquilo-aminoalquílico se condensa con una hidracina acílica a la hidracina acilada y el grupo acílico se disocia, bajo calor, con ácido mineral acuoso.

5. Los nitrilos del ácido acilacético de la fórmula IV, empleados como sustancias de partida, se obtienen, siempre que no sean ya conocidos, según métodos conocidos reaccionando por ejemplo un cianuro bencílico clorado o fluorado en la posición 4 en presencia de un medio de condensación alcalino con ésteres del ácido trifluoroacético, fenilacético, isobutírico o valerianico.
- 10.

En los siguientes ejemplos, que explican la ejecución del procedimiento, pero que sin embargo no limitan en forma alguna el margen de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celsius. Los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.

15.

EJEMPLO 1. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-carboetoxi-5-amino-pirazol

Una solución de 17,0 g de éster etílico del ácido  $\alpha$ -etoxi-metileno-cianacético y 12,8 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol se calienta durante 3 horas al reflujo hasta hervir. A continuación se retira el disolvente en vacío y el residuo se destila en alto vacío, con lo que a 0,008 mm Hg destila el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-carboetoxi-5-amino-pirazol entre 165-166° y solidifica en forma cristalina en el recipiente. El compuesto se puede recrystalizar de benzol/éter de petróleo y funde a 125-126°.

20.

25.



259383

EJEMPLO 2.    1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-  
carboxi-5-amino-pirazol

5. 5,0 g de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-carboetoxi-5-amino-pirazol se calienta al reflujo durante 2 horas con 50 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 2-n hasta hervir. Después de enfriar se mezcla la solución de reacción con ácido clorhídrico hasta la reacción fuertemente ácida al congo y a continuación se concentra en vacío a un volumen pequeño. Se filtra del cloruro sódico separado, el filtrado se evapora en vacío hasta secar y el residuo se recristaliza de etanol después de secar brevemente sobre pentóxido de fósforo. El dihidrocloruro del 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-carboxi-5-amino-pirazol funde a 171-173<sup>o</sup>. (descomp.).
- 10.

15. EJEMPLO 3.    1-(N-metilo-piperidilo-4')-5-amino-pirazol

- El dihidrocloruro del 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-carboxi-5-amino-pirazol se seca en alto vacío a 110<sup>o</sup>, formándose así bajo disociación de dióxido carbónico el dihidrocloruro del 1-(N-metilo-piperidilo-4')-5-amino-pirazol, que, al reposar en el aire, recoge inmediatamente 1 mol. de agua de cristal.
- 20.

- Para obtener la base libre se suspende el dihidrocloruro en cloroformo y se agita con solución de sosa acuosa saturada. Después de secar la solución clorofórmica sobre sulfato de magnesio se retira el cloroformo en vacío y el residuo, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-5-amino-pirazol, se recristaliza de benzol.
25. P.F. 130-131<sup>o</sup>.



EJEMPLO 4.     1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-4-  
carboetoxi-5-amino-pirazol

5.     Como descrito en el ejemplo 1 se condensa 10,8 g de éster etílico del ácido  $\alpha$ -etoxi-metileno-cianacético con 11,0 g de N-n-butilo-piperidilo-4-hidracina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de retirar el disolvente en vacío se destila el residuo destilándose el 1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-4-carboetoxi-5-amino-pirazol entre 205-211<sup>o</sup> a 0,05 mm Hg y solidifica cristalinamente en el recipiente P.F. 108-109<sup>o</sup> (de hexano).

EJEMPLO 5.     1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-5-amino-pirazol

15.     El 1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-4-carboetoxi-5-amino-pirazol, obtenido según el ejemplo 4, se saponiza y descarboxiliza como en los ejemplos anteriores 2 y 3. El dihidrocloruro del 1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-5-amino-pirazol funde, después de recrystalizar de metanol/éter a 135-138<sup>o</sup> (higroscópico).

EJEMPLO 6.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-  
fenilo-5-amino-pirazol

20.     Una mezcla de 6,4 g de éster imino-etílico del ácido benzoilacético y 4,3 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se calienta durante 1 hora a 100<sup>o</sup>, durante 1 hora a 130<sup>o</sup> y a continuación se mantiene aún durante 1/2 hora en vacío (12 mm Hg) a esta temperatura. Después de enfriar se frota el producto de reacción solidificado con éter y se recrystaliza de benzol/éter de petróleo. P.F. 104-105<sup>o</sup>.

EJEMPLO 7.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-  
metilo-5-amino-pirazol

30.     Una mezcla de 10,0 g de éster imino-etílico



5. del ácido  $\alpha$ -metilo-benzoilacético y 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se deja reposar durante 1/2 hora a temperatura de ambiente, después se calienta durante 2 horas a 130° y a continuación se mantiene aún durante 1/2 hora en vacío (12 mm Hg) a esta temperatura. Después de enfriar se frota la mezcla de reacción con éter de petróleo y se recristaliza de éter/éter de petróleo. P.F. 99°.

10. EJEMPLO 8. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-etilo-5-amino-pirazol

Partiendo de 8,9 g de éster imino-etílico del ácido  $\alpha$ -etilo-benzoilacético y 6,1 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 7, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-etilo-5-amino-pirazol. P.F. 101-102° (de éter/éter de petróleo).

15. EJEMPLO 9. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-n-propilo-5-amino-pirazol

20. Partiendo de 16,9 g de éster imino-etílico del ácido  $\alpha$ -n-propilo-benzoilo-acético y 9,6 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se obtiene, según el modo de trabajo descrito en el ejemplo 7, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-n-propilo-5-amino-pirazol. Punto de ebullición del producto en bruto 180-188°/0,2 mm Hg; P.F. 87-88° (de éter/éter de petróleo).

25. EJEMPLO 10. 1-(1'-diethylamino-etilo-2')-3-fenilo-5-amino-pirazol

Partiendo de 8,3 g de éster imino-etílico del ácido benzoilacético y 5,8 g de (1)-diethylamino-etilohidracina se obtiene, según el modo de trabajo descrito en el

258383



ejemplo 7, el 1-(1'-dietilamino-etilo-2')-3-fenilo-5-amino-pirazol. El producto en bruto hierve a 180-190<sup>o</sup>/0,8 mm Hg y solidifica cristalinamente en el recipiente P.F. 115<sup>o</sup> (de benzol).

5. EJEMPLO 11. 1-(N-metilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

La solución de 5,4 g de N-metilo-pirrolidilo-3-hidracina y 7,5 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilacetoacético en 70 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se calienta al reflujo durante 4 horas hasta hervir. A continuación se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta secar y el residuo se fracciona en alto vacío, obteniéndose el 1-(N-metilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol bajo una presión de 0,04 mm Hg a 165-173<sup>o</sup> y que solidifica cristalinamente en el recipiente. Después de recrystalizar dos veces de éter/éter de petróleo funde el compuesto a 100-102<sup>o</sup>.

15. EJEMPLO 12. 1-(N-etilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11, se condensa el compuesto de 5,6 g de N-etilo-pirrolidilo-3-hidracina y 6,9 g de nitrilo de ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético en 70 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El compuesto hierve a 163-166<sup>o</sup>/0,07 mm Hg y solidifica en el recipiente. La substancia pura funde, después de recrystalizar dos veces de éter/éter de petróleo a 100-103<sup>o</sup>.

25. EJEMPLO 13. 1-(N-isopropilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11 se condensa el compuesto de 6,8 g de N-isopropilo-pirrolidilo



dilo-3-hidracina y 7,6 g de nitrilo de ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético en 70 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El compuesto hierve a 180-188<sup>o</sup>/0,02 mm Hg y solidifica en el recipiente en forma cristalina. La sustancia pura funde, después de recrystalizar dos veces de éter/éter de petróleo a 117-120<sup>o</sup>.

5.

EJEMPLO 14. 1-(N-butilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

La solución de 14,8 g de N-butilo-pirrolidilo-3-hidracina y 15,0 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético en 200 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se calienta al reflujo durante 4 horas hasta hervir. A continuación se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida a 55<sup>o</sup> hasta secar y el residuo se destila en alto vacío. Después de separar una fracción previa se deja enfriar el residuo de la destilación y éste se recrystaliza tres veces de éter/éter de petróleo. El 1-(N-butilo-pirrolidilo-3')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol puro funde sin descomponer a 109-111<sup>o</sup>.

10.

15.

20.

EJEMPLO 15. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

Una solución de 31,8 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético y 25,8 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 200 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se deja reposar durante 1 hora a temperatura de ambiente y a continuación se hierve al reflujo durante 2 horas. Se destila entonces en vacío el etanol y el residuo aceitoso se fracciona en alto vacío, con lo que destila el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol entre 168-181<sup>o</sup> a 0,05 mm Hg. El compuesto se puede recrystalizar de metanol. Al reposar en el aire recoge agua de cristal y funde

25.

30.



259383

entonces a 141-143°.

Al mezclar una solución metanólica de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol con cantidades equivalentes de soluciones metanólicas de ácido clorhídrico, ácido oxálico, ácido D-tártrico, ácido maleínico, se obtienen las sales correspondientes que después de la elaboración usual se obtienen en forma cristalina.

5.

Dihidrocioruro, P.F. 281-284° (descomp:) de metanol/éter.

10.

Tartrato, P.F. 209-211° (descomp.) de metanol.

Bis-maleinato, P.F. 144-146° de metanol/éter.

Oxalato, P.F. 134-137° (descomp.) de metanol/éter (higroscópico).

15.

EJEMPLO 16.     1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

Se condensan, como descrito en el ejemplo 15, 10,4 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético con 11,3 g de N-n-butilo-piperidilo-4-hidracina en 70 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El producto de reacción se destila en alto vacío después de retirar el disolvente, obteniéndose el 1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol entre 180-200° a 0,05 mm Hg y que en el recipiente solidifica a una masa dura. Mezclando con metanol cristaliza el derivado pirazólico y funde después de recrystalizar dos veces de metanol abs. a 109-111°.

29.

EJEMPLO 17.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

Una solución de 7,8 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -(4-cloro-fenilo)-acetoacético y 5,2 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 45 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se deja

30.



reposar durante 1 hora a temperatura de ambiente y a continuación se hierve durante 2 horas al reflujo. Entonces se destila el etanol y el residuo se fracciona en alto vacío. La fracción que a 0,1 mm Hg se obtiene entre

5. 166-174<sup>o</sup> (6,4 g) se cristaliza de éster acético. Por ulterior cristalización fraccionada de éster acético se pudo separar en forma pura el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol del P.F. 111-113<sup>o</sup> de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-hidracina formada como producto secundario.

EJEMPLO 18.     1-(1'-diethylaminoetilo-2')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

15. Se condensan, como descrito en el ejemplo 15, 5,8 g de β-diethyl-amino-etilo-hidracina con 7,0 g de nitrilo del ácido α-fenilo-acetoacético en 40 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El producto de reacción se destila en alto vacío después de retirar el disolvente, obteniéndose el producto bajo una presión de 0,9 mm Hg a una temperatura del baño de aire de 155-170<sup>o</sup>. Una nueva destilación da el punto de ebullición de 160-164<sup>o</sup> (0,8 mm Hg).

Añadiendo la cantidad equivalente de solución metanólica de ácido oxálico a una solución del derivado pirazólico en metanol se obtienen el oxalato ácido que cristaliza con 2 mol. de agua de cristal y funde a 126-127<sup>o</sup>.

25. EJEMPLO 19.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-metoxi-fenilo)-5-amino-pirazol

30. Como descrito en el ejemplo 15 se condensan 9,5 g de nitrilo del ácido α-(4-metoxi-fenilo)-acetoacético con 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en

259383



- 70 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El producto de reacción se destila en alto vacío después de retirar el disolvente, con lo que a 0,05 mm Hg se obtiene, a 151-160°, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-metoxi-fenilo)-5-amino-pirazol.
5. El destilado cristaliza, al mezclar con éster etílico del ácido acético y funde, después de recrystalizar dos veces del mismo disolvente, a 109-111°. Al reposar en el aire el compuesto recoge inmediatamente 1 mol. de agua de cristal.
10. EJEMPLO 20.     1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol
- Como descrito en el ejemplo 15, se condensan 4,3 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético con 4,2 g de N-isopropilo-piperidilo-4-hidracina en 30 cm<sup>3</sup> de etanol abs. El producto de reacción se destila en alto vacío después de retirar el disolvente, con lo que el 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol se obtiene entre 152-160° a 0,01 mm Hg y que en el recipiente solidifica en forma cristalina.
15. Después de recrystalizar dos veces de hexano funde el compuesto a 109-111°.
20. EJEMPLO 21.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-5-amino-pirazol
- Se condensan, como descrito en el ejemplo 15, 3,6 g de cianuro  $\alpha$ -formilbencílico con 3,0 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 30 cm<sup>3</sup> de etanol abs. Después de retirar el disolvente se recrystaliza el residuo cristalino, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-5-amino-pirazol, dos veces de éster etílico del ácido acético. P.F. 140-141°.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 22.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-  
etilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

- A una solución de 7,6 g de cianuro  $\alpha$ -propionilo-bencílico en 15 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea
5.     agitando una solución de 5,7 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 55°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de ambiente y entonces se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe
10.     en poca agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 250 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo
15.     se destila en alto vacío con lo que se obtiene el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-etilo-4-fenilo-5-amino-pirazol entre 185-193° a 0,03 mm Hg y que solidifica en el recipiente en forma cristalina. Después de recrystalizar dos veces de tolueno/éter de petróleo funde el compuesto
20.     a 91-93°.

EJEMPLO 23.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-isopropilo-  
4-fenilo-5-amino-pirazol

- Como descrito en el ejemplo 22, se condensan
25.     7,5 g de cianuro  $\alpha$ -isobutirilo-bencílico con 5,2 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. El residuo se destila, después de retirar el benzol, en alto vacío con lo que el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-isopropilo-4-fenilo-5-amino-pirazol se obtiene como aceite amarillo entre 150-155° a 0,1 mm Hg y que
30.     en el recipiente cristaliza en forma cristalina. Después

259383



de recristalizar de tolueno y tolueno/éter de petróleo funde el derivado 5-amino-pirazólico a 123-125°.

EJEMPLO 24. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

5. Se condensan 10,0 g de cianuro  $\alpha$ -valeroilo-bencílico con 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se continúa como descrito en el ejemplo 22. El residuo se destila en alto vacío después de retirar el benzol, obteniéndose el
10. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-fenilo-5-amino-pirazol entre 165-170° a 0,1 mm Hg como aceite viscoso amarillo. El compuesto se recibe en agua saturada con tolueno, separándose el derivado de 5-amino-pirazol en forma cristalina como hidrato. Después de recristalizar
15. de benzol/éter de petróleo funde el hidrato a 105-107°.

EJEMPLO 25. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-(4'-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

20. A una solución de 11,8 g de cianuro  $\alpha$ -valeroilo-4-cloro-bencílico en 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea agitando una solución de 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura de reacción no sobrepase 55°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante
25. 2 horas a temperatura de ambiente, y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 100 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico, se satura y se extrae con un total de 350 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre
30. sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo se fracciona en alto vacío obteniéndose el



- 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol entre 195-205° a 0,05 mm Hg como aceite viscoso amarillo y que en el recipiente solidifica en forma cristalina. Después de recrystalizar de hexano funde el derivado amino-pirazólico a 93-95°.
- 5.
- EJEMPLO 26.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-propilo-4-fenilo-5-amino-pirazol
- En forma análoga a como descrito en el ejemplo 22 se condensan 15,0 g de cianuro  $\alpha$ -butírico-bencílico con 10,4 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 40 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. El residuo se destila en alto vacío después de retirar el benzol, con lo que entre 170-181° a 0,03 mm Hg se obtienen el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-propilo-4-fenilo-5-amino-pirazol como aceite viscoso amarillento y que solidifica en forma cristalina en el recipiente. Punto de fusión 78-79° (de éster etílico del ácido acético/éter de petróleo).
- 10.
- 15.
- EJEMPLO 27.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol
- Se condensan 8,9 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -(fluoro-fenilo)-acetoacético con 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 27 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se sigue procediendo como descrito en el ejemplo 22. El residuo se destila en alto vacío después de retirar el benzol, con lo que entre 180-183° a 0,05 mm Hg se obtiene el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol como aceite viscoso amarillento que en el recipiente solidifica a una masa dura. Después de recrystalizar de benzol dos veces funde el derivado 5-amino-pirazólico a 117-119°.
- 20.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 28.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-bencilo-  
4-fenilo-5-amino-pirazol

5.     Se condensan 9,4 g de cianuro  $\alpha$ -(fenilo-acetilo)-  
bencílico con 5,6 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en  
33 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se continúa como descrito  
en el ejemplo 22. El residuo se destila en alto vacío  
después de retirar el benzol con lo que entre 201-210<sup>o</sup>,  
bajo una presión de 0,1 mm Hg, se obtiene el 1-(N-metilo-  
piperidilo-4')-3-bencilo-4-fenilo-5-amino-pirazol y que  
10.     en el recipiente solidifica a una masa en forma de cristal.

Mezclando una solución etanólica de esta base  
pirazólica con la cantidad calculada de una solución  
etanólica de ácido maleínico en la proporción molecular  
1:2 y ulterior adición de éter se separa el maleinato en  
15.     forma cristalina. P.F. 144-145<sup>o</sup> después de recristalizar  
dos veces de etanol.

EJEMPLO 29.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-bencilo-4-  
(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

20.     Se condensan 5,4 g de cianuro  $\alpha$ -(fenilo-acetilo)-  
4-cloro-bencílico con 2,6 g de N-metilo-piperidilo-4-  
hidracina en 123 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se sigue  
procediendo como descrito en el ejemplo 22. El residuo  
se destila en alto vacío después de retirar el benzol,  
con lo que entre 190-210<sup>o</sup>, a 0,06 mm Hg, destila el  
25.     derivado 5-amino-pirazólico.

Mezclando una solución etanólica de 1-(N-metilo-  
piperidilo-4')-3-bencilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-  
pirazol con una solución etanólica de ácido maleínico  
en la proporción molecular 1:2 se obtiene el bis-maleinato.  
30.     Agregando éter cristaliza la sal y funde, después de



252383

recristalizar dos veces de etanol/éter, a 108-110°.

EJEMPLO 30. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-butilo-4-  
(4-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol

5. Análogo a como descrito en el ejemplo anterior se obtienen de 11,0 g de cianuro  $\alpha$ -valeroilo-4-fluoro-bencílico y 6,45 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 58 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial al derivado 5-amino-pirazólico. Punto de ebullición del producto en bruto: 160-180°/0,03 mm Hg (aceite viscoso amarillo). Al frotar con benzol cristaliza el derivado pirazólico. P.F. 82-84°.

10. El cianuro  $\alpha$ -valeroilo-4-fluoro-bencílico (P.E. 138-141°/0,1 mm Hg) se obtiene reaccionando cianuro 4-fluoro-bencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster étílico del ácido valerianico.

15. EJEMPLO 31. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-  
fenilo-5-amino-pirazol

20. A una solución calentada a 40° de 6,2 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-acetoacético en 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea agitando una solución de 5,2 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 4 cm<sup>3</sup> de ácido acético-glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 55°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético en vacío a 40°. El residuo se recibe en poca agua y la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita varias veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el cloroformo en vacío, el residuo, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol se recristaliza de
- 25.
- 30.



benzol y a continuación de metanol. Después de recibir 1 mol. de agua de cristal funde el compuesto a 141-142°.

EJEMPLO 32. 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol

- 5. Se condensan 7,2 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -(4-fluoro-fenilo)-acetoacético con 6,4 g de N-isopropilo-piperidilo-4-hidracina en 22 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se continúa como descrito en el ejemplo 31. Después de retirar en vacío el ácido acético glacial a 40-50° se
- 10. recibe el residuo en 120 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 220 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo cristalino, el 1-(N-isopropilo-piperidilo-
- 15. 4')-3-metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol, se recristaliza dos veces de benzol/éter de petróleo. P.F. 120-122°.

EJEMPLO 33. 1-(N-isopropilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

- 20. Se condensan 12,1 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -(4-cloro-fenilo)-acetoacético con 9,8 g de N-isopropilo-piperidilo-4-hidracina en 47 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se continúa como descrito en el ejemplo 31 y en el ejemplo 32. P.F. 128-130° (de benzol).

EJEMPLO 34. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-bencilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol

- 25. Se condensan 5,1 g de cianuro  $\alpha$ -(fenilo-acetilo)-4-fluoro-bencilico con 2,6 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 78 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se
- 30. continúa como descrito en el ejemplo 31 y en el ejemplo 32.



P.F. 125-127<sup>o</sup> (de benzol).

5. El cianuro  $\alpha$ -(fenilo-acetilo)-4-fluoro-bencílico empleado como material de partida (P.F. 105-107<sup>o</sup>) se obtiene reaccionando cianuro 4-fluoro-bencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido fenilacético.

EJEMPLO 35.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,4-difenilo-5-amino-pirazol

10. A una solución de 8,8 g de cianuro  $\alpha$ -benzoilo-bencílico en 15 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea agitando una solución de 5,2 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 55<sup>o</sup>. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a 15. temperatura de ambiente y entonces se destila el ácido acético glacial en vacío a unos 50<sup>o</sup>. El residuo se recibe en 100 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 230 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de 20. magnesio se destila el benzol en vacío y el residuo sólido se recristaliza de benzol. P.F. 108-110<sup>o</sup>. Se cromatografía ahora sobre óxido de aluminio eluyéndose el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3,4-difenil-5-amino-pirazol con una mezcla de disolventes de benzol/cloroformo (1:4). Después de 25. volver a recristalizar de benzol/éter de petróleo funde el derivado amino-pirazólico a 162-164<sup>o</sup>.

EJEMPLO 36.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-isopropilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

30. A una solución de 8,9 g de cianuro  $\alpha$ -isobutirilo-4-cloro-bencílico en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se



- gotea agitando una solución de 5,2 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 55°. A continuación se sigue agitando aún la mezcla de reacción durante 2
5. horas a temperatura de ambiente y después<sup>se</sup> destila el ácido acético glacial en vacío a 40-45°. El residuo se recibe en 120 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se extrae con un total de 350 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de
10. magnesio se destila el benzol parcialmente en vacío, presentándose una separación cristalina. Se filtra, el filtrado se evapora en vacío hasta secar y el residuo semicristalino se limpia sobre óxido de aluminio. Después de recrystalizar de benzol/éter de petróleo funde el
15. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-isopropilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol a 119-120°.

- El cianuro  $\alpha$ -isobutirilo-4-cloro-bencílico, que se emplea como material de partida, se obtiene reaccionando cianuro 4-cloro-bencílico en presencia
20. de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido isobutírico. P.F. 64-65° de benzol/éter de petróleo.

EJEMPLO 37.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluoro-  
metilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol

- A una solución de 11,6 g de cianuro  $\alpha$ -trifluoro-
25. acetilo-4-fluoro-bencílico en 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea agitando una solución de 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 7 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no suba por encima de 45°. A continuación se sigue agitando la mezcla de
30. reacción durante 1 hora a temperatura de ambiente y

25



después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 200 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 300 cm<sup>3</sup> de benzol.

5. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo se fracciona en alto vacío obteniéndose el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluorometilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol entre 181-190° a 0,08 mm Hg como aceite viscoso amarillento y que en el
10. recipiente cristaliza a una masa como cristal.

Para la obtención del hidrocioruro se disuelve el derivado aminopirazólico en ácido clorhídrico 2-n acuoso en exceso y la solución se evapora hasta secar.

- Después de recrystalizar dos veces el residuo de etanol
15. funde el hidrocioruro del 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluorometilo-4-(4"-fluoro-fenilo)-5-amino-pirazol a 241-243°.

El cianuro  $\chi$ -trifluoroacetilo-4-fluoro-bencílico empleado como material de partida se obtiene reaccionando

20. cianuro 4-fluoro-bencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido trifluoroacético. Punto de ebullición 98-100°/0,08 mm Hg. P.F. 73-75°.

EJEMPLO 38. 1-(N-n-butilo-piperidilo-4')-3-trifluorometilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

25. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 37 se obtiene de 3,11 g de nitrilo del ácido  $\chi$ -fenilo-trifluoro-acetoacético y 2,5 g de N-n-butilo-piperidilo-4-hidracina en 13 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial el derivado 5-amino-pirazólico. Punto de ebullición del producto en
30. bruto: 189-191°/0,03 mm Hg (aceite viscoso, amarillo oscuro).



El compuesto se cristaliza: P.F. 79-81° de benzol/éter de petróleo.

EJEMPLO 39.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluoro-  
metilo-4-fenilo-5-amino-pirazol

5.                    A una solución de 16,8 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-trifluoro-acetoacético en 35 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotean agitando una solución de 11,65g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 15 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 55°. A continuación se sigue agitando aún la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente y entonces se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 150 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 450 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila el benzol en vacío y el residuo cristalino se recristaliza de éster etílico del ácido acético. El 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluorometilo-4-fenilo-5-amino-pirazol funde a 108-109°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 40.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluoro-  
metilo-4-(4"-cloro-fenilo)-5-amino-pirazol

25.                    A una solución de 8,2 g de cianuro  $\alpha$ -trifluoro-acetilo-4-cloro-bencílico en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea agitando una solución de 4,3 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 45°. A continuación se sigue agitando aún la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético en vacío a 40-50°. El residuo
- 30.



252333

- se recibe en 80 cm<sup>3</sup> de agua, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se agita con un total de 300 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio eluyéndose el
5. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-trifluorometilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol con una mezcla de disolventes de benzol/cloroformo (1:1). Después de recristalizar de benzol/éter de petróleo funde el derivado 5-amino-pirazólico a 106-108°.
- 10.
- El cianuro  $\chi$ -trifluoroacetilo-4-cloro-bencílico (Punto de ebullición 124-126°/0,1 mm Hg) empleado como material de partida se obtiene reaccionando cianuro 4-clorobencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido trifluoroacético.
- 15.
- EJEMPLO 41.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-tolilo)-5-amino-pirazol
- A una solución de 8,7 g de cianuro  $\chi$ -acetilo-4-metilo-bencílico en 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea, agitando, una solución de 6,5 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 50°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se lava con un total de 50 cm<sup>3</sup> de éter, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se extrae con un total de 250 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el
- 20.
- 25.
- 30.

259383



5. residuo, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(4"-tolilo)-5-amino-pirazol se cristaliza de benzol/éter de petróleo. Después de recristalizar de etanol/agua, cristaliza el derivado 5-amino-pirazólico con 1 mol. de agua de cristal y funde a 105-107°.

EJEMPLO 42.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-pentilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol

10. A una solución de 6,3 g de cianuro  $\chi$ -hexanoilo-4-cloro-bencílico en 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea, agitando, una solución de 3,3 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 4 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 50°. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 2 horas a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se lava con un total de 50 cm<sup>3</sup> de éter, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se extrae con un total de 250 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el benzol en vacío y el residuo aceitoso, la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-pentilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol, se hace cristalizar de benzol/éter de petróleo. Después de recristalizar de benzol húmedo o etanol/agua cristaliza el derivado 5-amino-pirazólico con 1 mol. de agua de cristal y funde a 110-111°.

EJEMPLO 43.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-hexilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol

30. A una solución de 6,7 g de cianuro  $\chi$ -n-heptanoilo-4-cloro-bencílico en 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se



- gotea, agitando, una solución de 3,4 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 4 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 50°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se lava con un total de 50 cm<sup>3</sup> de éter, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se extrae con un total de 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio se retira el cloroformo en vacío y el residuo aceitoso, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-hexilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol se cristaliza de etanol/agua y se recrystaliza dos veces de la misma mezcla de disolventes. El derivado 5-amino-pirazólico contiene 1 mol de agua de cristal y funde a 101-103°.
- 151 EJEMPLO 44.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-octilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol
20.     A una solución de 21,8 g de cianuro  $\alpha$ -n-nonanoilo-4-cloro-bencílico en 70 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gótea, agitando, una solución de 9,8 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que temperatura de reacción no sobrepase los 50°. A continuación se continúa agitando la mezcla de reacción durante 2 horas en vacío a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 200 cm<sup>3</sup> de agua, se lava con un total de 100 cm<sup>3</sup> de éter, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se
- 25.
30.     extrae con un total de 400 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de



secar sobre sulfato de magnesio se retira el cloroformo en vacío y el residuo aceitoso, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-n-octilo-4-(4"-clorofenilo)-5-amino-pirazol, se cristaliza de etanol/agua y se recrystaliza dos veces de la misma mezcla de disolventes. El derivado 5-amino-pirazólico cristaliza con un mol. de agua de cristal y funde a 100-102°.

5.

10.

El cianuro  $\chi$ -n-nonanoilo-4-cloro-bencílico, que se emplea como material de partida (P.F. 41-42°), se obtiene reaccionando cianuro 4-clorobencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido pelargónico.

EJEMPLO45.     1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(2",4"-diclorofenilo)-5-amino-pirazol

15.

20.

25.

30.

A una solución de 3,4 g de cianuro  $\chi$ -acetilo-2,4-dicloro-bencílico en 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se gotea, agitando, una solución de 1,9 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 3 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial de manera que la temperatura no sobrepase los 40°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente y después se destila el ácido acético glacial en vacío a 40-50°. El residuo se recibe en 75 cm<sup>3</sup> de agua, se lava con un total de 50 cm<sup>3</sup> de éter, la solución acuosa se pone alcalina con carbonato sódico y se satura y se extrae con un total de 250 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de secar sobre sulfato de magnesio se evapora el benzol en vacío y el residuo, el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-metilo-4-(2",4"-diclorofenilo)-5-amino-pirazol se cristaliza de benzol/éter de petróleo. Después de recrystalizar



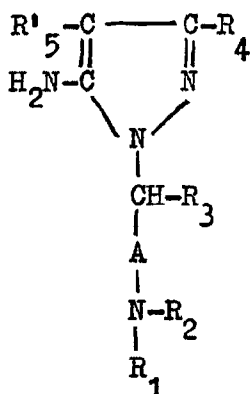
de la misma mezcla de disolventes funde el derivado 5-amino-pirazólico a 116-118°.

5. El cianuro  $\lambda$ -cetilo-2,4-dicloro-bencílico (P.F. 131-133°), empleado como material de partida, se obtiene reaccionando cianuro 2,4-dicloro-bencílico en presencia de etilato sódico en etanol con éster etílico del ácido acético.

N O T A

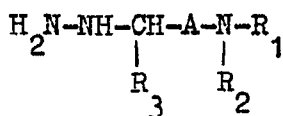
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes:
15. 3 de julio de 1.959, nº 75278; 3 de julio de 1.959, nº 75279; 23 de julio de 1.959, nº 76.117; 28 de julio de 1.959, nº 76.291; 20 de agosto de 1.959, nº 77.190; 14 de octubre de 1959, nº 79.394; 14 de octubre de 1.959, nº 79.395;
20. 8 de marzo de 1.960, nº 2609/60; 8 de marzo de 1.960, nº 2610/60 y 24 de mayo de 1.960, nº 5782/60, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
25. Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos, de la fórmula general I,



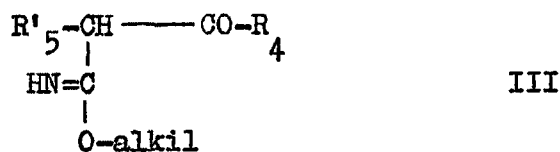
I'

- en la que  $R_1$  y  $R_2$  representa, cada uno, un grupo alquílico que contiene 6 átomos de carbono o menos;
- $R_3$  representa un átomo de hidrógeno con la condición de que  $R_2$  y  $R_3$ , juntos, pueden representar un grupo etilénico;
5. A representa una cadena alquilénica saturada que contenga 1 ó 2 átomos de carbono;
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílica, trihalogenometílico, fenílico o fenil-sustituído o aralquílico monocíclico, y
10.  $R^1_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico que contenga 4 átomos de carbono o menos o un grupo arílico monocíclico que puede contener uno o más sustituyentes elegidos de átomos de cloro, fluor, y grupos alquílicos y alcoxílicos
15. que contengan 3 átomos de carbono o menos, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de hidracina de la fórmula general II,



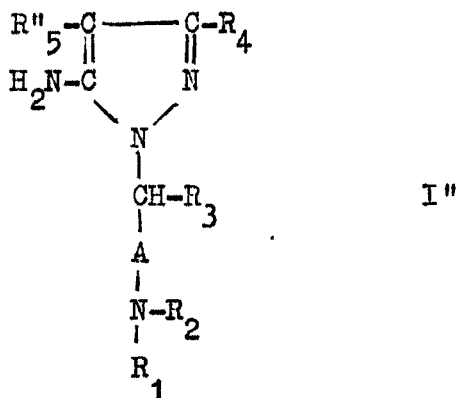
250383

en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y A tienen los significados antes indicados, con un éster acil imínico de la fórmula general III



5. en la que  $\text{R}_4$  y  $\text{R}'_5$  tienen el significado anterior, para dar el derivado pirazólico I'.

2º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos, de la fórmula general I''

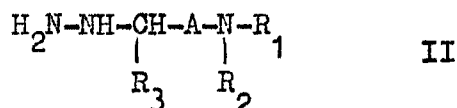


10. en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  representan, cada uno, un grupo alquílico que contenga 6 átomos de carbono o menos;  $\text{R}_3$ , representa un átomo de hidrógeno con la condición de que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  juntos pueden representar un grupo etilénico; A representa una cadena alquilénica saturada que contenga 1 ó 2 átomos de carbono;  $\text{R}_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico, trihalogeno-metílico, fenílico o fenílico sustituido o aralquílico monocíclico, y  $\text{R}''_5$
- 15.

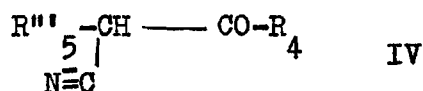


259383

representa un grupo carbalkoxi cuya parte alkoxi contiene 4 ó menos átomos de carbono, un grupo carboxílico o un átomo de hidrógeno, caracterizado porque un derivado hidracínico de la fórmula general II

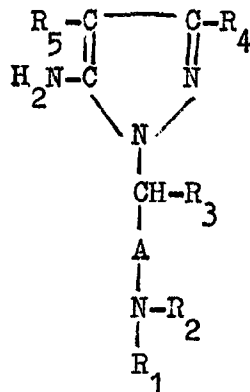


5. en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y A tienen el significado anterior, se condensa con un nitrilo de ácido acil-acético de la fórmula general IV



10. en la que  $\text{R}_4$  tiene el significado anterior y  $\text{R}''_5$  representa un grupo carbalkoxi del cual la parte alkoxi tiene 4 ó menos átomos de carbono y, cuando se desea producir un producto final en el que  $\text{R}''_5$  representa un grupo carboxílico, el producto resultante de condensación se somete a la saponificación para que se libere el grupo carboxílico; el ácido carboxílico resultante, se descarboxiliza cuando se requiere un producto final en el que  $\text{R}''_5$  representa un átomo de hidrógeno.

3<sup>o</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos, de la fórmula general I



259383

- en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno un grupo alquílico que contenga 6 átomos de carbono o menos;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, con la condición de que  $R_2$  y  $R_3$  juntos pueden representar un grupo etilénico; A representa una cadena alquilénica saturada que contenga uno o dos átomos de carbono;  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico, trihalógeno-metílico, fenílico o fenílico sustituido, o aralkilo monocíclico, y  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxílico, un grupo carbalkoxi cuya parte alkoxi contiene 4 átomos de carbono o menos, o un grupo arílico monocíclico que puede contener uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de cloro, de fluor y de grupos alkilo y alkoxi que contengan 3 átomos de carbono o menos.
5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados pirazólicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 JUL 1956

S A N D O Z, A. G.

J. GOMEZ