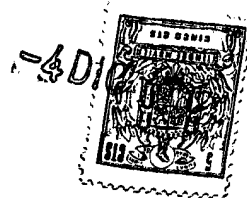


283084



PATENTE DE INVENCION

Case 1.610.

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de nuevos derivados
pirazólicos ".

=====

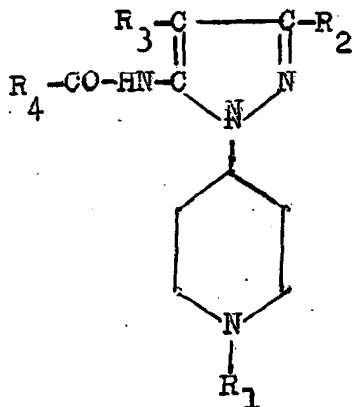
Solicitante:

SANDOZ, A. G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con nue-
vos derivados pirazólicos y con un procedimiento para
su obtención.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula
5. general, I



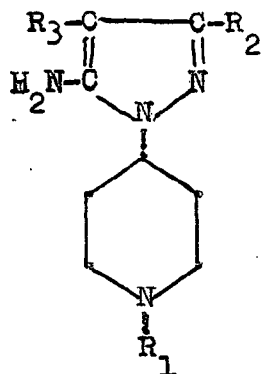
I

5.

10. en la que R_1 significa un radical metilo, R_2 significa un ca/radical alquilo (C_1-C_4) o fenilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo (C_1-C_3) o un radical fenilo que puede estar substituído con un átomo halógeno (por ejemplo un átomo de flúor o cloro) en la posición *p*, y R_4 significa un radical alquilo (C_1-C_4), fenilo, difenilmetilo, fenil-hidroximetilo, fenil-aciloximetilo o piridilo, sus sales de adición con ácidos y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o su sal de adición con ácidos.

20.

Aquellos de los compuestos de fórmula I, en los que R_4 significa un radical que no sea fenil-hidroximetilo, pueden obtenerse de acuerdo con la invención, acilando un compuesto de fórmula general II,



II

283084



-3-

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los respectivos significados anteriores, con un haluro o un anhídrido de un ácido monocarboxílico orgánico, el ácido libre del cual tiene la fórmula general III,

5.



III

en la que R_4' significa un radical alquilo (C_1-C_4), fenilo, difenilmetilo, fenil-aciloximetilo o piridilo.

10. Aquellos de los compuestos I, en los que R_4 significa un radical fenil-hidroximetilo, pueden obtenerse de acuerdo con la invención saponificando (por ejemplo por calentamiento con una solución etanólica de hidróxido sódico) un compuesto I, en el que R_4 significa un radical fenil-aciloximetilo.

15. Las sales de adición con ácidos de los compuestos I pueden obtenerse, de acuerdo con la invención, salificando un compuesto I con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobencico, metansulfónico, fumárico, gálico y iohídrico.

20.

El procedimiento de esta invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, del modo siguiente :-

25. Se hace reaccionar un compuesto II a la temperatura ambiente con un bromuro, cloruro o anhídrido de ácido de un ácido carboxílico III en un disolvente inerte (por ejemplo benceno), en presencia de un carbonato de metal alcali o una base orgánica terciaria, por ejemplo carbonato sódico, piridina o amina trietílica; alternativamente, es posible hacer reaccionar a la temperatura

30. de ambiente una solución en piridina de un derivado

283084-401



-4-

5-amino-pirazólico II con el haluro o anhídrido de ácido arriba indicado, el que puede ser disuelto en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter. Con el fin de completar la reacción, se agita la mezcla de la reacción durante varias horas a la temperatura ambiente. Luego se aísla y purifica el producto final de fórmula I de acuerdo con un método conocido.

Los compuestos I son cristalinos a la temperatura de ambiente. Son compuestos básicos que con ácidos orgánicos e inorgánicos, forman sales estables las que son sustancias cristalinas y solubles en agua a la temperatura de ambiente.

Los derivados pirazólicos de este invento tienen una toxicidad baja y al mismo tiempo una acción antiflogística, antipirética o analgésica, o son productos intermedios para la preparación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, se efectuaron ensayos con respecto a la acción antiflogística (es decir que inhibe la inflamación) del 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-benzoilamido-pirazol sobre el edema formalínico en las patas de las ratas : con una inyección subcutánea de 10 mg/kg se inhibió la inflamación en un 10%, mientras que 20 mg/kg produjeron una inhibición del 15%.

En los siguientes ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y los puntos de fusión no están corregidos.

EJEMPLO 1: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-difenilacetamido-pirazol.

Se añade, gota a gota, durante el transcurso de 15 minutos y mientras se agita, una solución de 2,3 g

283084

-5-



- de cloruro difenil acetílico en 5 cc de éter absoluto a una solución de 2,7 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol en 15 cc de piridina absoluta. Se produce un ligero calentamiento y se forma un precipitado amarillento. Se agita la mezcla de la reacción durante otras cuatro horas a la temperatura de ambiente. Luego se retira la mayor parte de la piridina en un vacío, se suspende el residuo en 50 cc de cloroformo y se lava con tres porciones de 25 cc cada una, de una solución diluída de carbonato sódico después de lo cual se obtiene una solución clara. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo bajo presión reducida y el residuo se cristaliza a partir de benceno. Después de recrystalizar a partir de benceno, el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-difenilacetamido-pirazol tiene un punto de fusión de 191-193°.

EjemPlo 2: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-propil-4-fenil-5-nicotinoidlamido-pirazol.

20. Se añade gota a gota y mientras se agita, una solución bencénica de 1,7 g de cloruro de ácido nicotínico a una solución de 3,0 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-propil-4-fenil-5-amino-pirazol y 1,2 g de amina trietílica en 10 cc de benceno absoluto, con lo cual sube la temperatura a 45° y el hidrocioruro de trietilamina comienza a precipitarse en forma de cristales en la solución de color rojo oscura. Luego se agita la mezcla de reacción durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Luego se separa el hidrocioruro de trietilamina por filtración y se sacude el filtrado con
- 25.
- 30.

283084



-6-

5. un total de 25 cc de una solución saturada de carbonato sódico. Se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico, se evapora el benceno en vacío y el residuo sólido, semi-cristalino, el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-propil-4-fenil-5-nicotinoil-amido-pirazol resultante es recristalizado dos veces a partir de benceno. Punto de fusión 148 - 150°.

EJEMPLO 3: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-benzoilamido-pirazol.

10. Se añade, gota a gota y durante el transcurso de 15 minutos, mientras agita, 1,6 g de cloruro benzoílico a una solución de 2,7 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-amino-pirazol en 15 cc de piridina absoluta. A continuación se agita la mezcla de reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente.
15. Luego se evapora la piridina en vacío. Se recoge el residuo en 40 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 15 cc de cada una, de una solución saturada de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo en vacío y se recristaliza el residuo cristalino a partir de benceno. Punto de fusión 184 - 186° de benceno.

EJEMPLO 4: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-5-benzoilamido-pirazol.

25. Se añade gota a gota durante el transcurso de 15 minutos, 1.0 g de cloruro de benzoilo a una solución de 2.1 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-5-amino-pirazol en 15 cc de piridina absoluta. A continuación se agita la mezcla de reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente.
30. Después de evaporar la piri-

283084

-7-



dina en vacío, se recoge el residuo en 50 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 15 cc cada una de una solución saturada, acuosa de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo en vacío y se recristaliza el residuo a partir de benceno/éter de petróleo. Punto de fusión 220 - 221^o a partir de benceno/éter de petróleo.

EJEMPLO 5: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-benzoilamido-pirazol.

10. Se añaden gota a gota, durante el transcurso de 15 minutos, 2,8 g de cloruro de benzoilo a una solución de 5,4 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol en 30 cc de piridina absoluta.

A continuación se agita la mezcla de reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en vacío, se recoge el residuo en 80 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 20 cc cada una, de una solución saturada de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se

20. retira el cloroformo en vacío y se recristaliza el residuo viscoso a partir de benceno/éter de petróleo. Punto de fusión 235 - 237^o de benceno/éter de petróleo.

EJEMPLO 6: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-nicotinoilamido-pirazol.

25. Se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una solución bencénica de 5,0 g de cloruro de ácido nicotínico, mientras se agita, a una solución de 8,6 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol y 3,5 g de amina trietilica en 25 cc de benceno absoluto. Con esto sube la temperatura a 48^o

30.



- y el hidrocloreto de trietilamina comienza a precipitarse en forma cristalina en la solución. A continuación se agita la mezcla de la reacción durante otras 18 horas a temperatura ambiente. El hidrocloreto de trietilamina se separa por filtración y el filtrado se sacude con un total de 35 cc de una solución saturada de carbonato sódico. Se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico, se separa el benceno en vacío y se cromatografía el residuo oleoso sobre óxido aluminico, después de lo cual se eluye el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-nicotinoil-amido pirazol con una mezcla disolvente de benceno/cloroformo (1:9) y cloroformo puro. Después de recrystalizar a partir de éter, el derivado pirazólico funde a 216 - 217^o.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-n-butiril-amido-pirazol.

- Se añade gota a gota durante el transcurso de 15 minutos, 1,1 g de cloruro de ácido n-butírico a una solución de 2,7 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-amino-pirazol en 15 cc de piridina absoluta, después de lo cual se produce un ligero calentamiento. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Luego se separa la piridina en vacío, se recoge el residuo en 60 cc de cloroformo y se lava con dos porciones de 15 cc cada una de una solución saturada de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se separa el cloroformo en vacío y se cristaliza el residuo oleoso a partir de benceno. Después de recr-
- 20.
- 25.
- 30.

283084-4



-9-

talizar dos veces a partir de benceno, el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-n-butiril-amido pirazol funde a 183^o.

EJEMPLO 8: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-acetamido-pirazol.

5.

Se disuelven 2,7 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-amino pirazol en 15 cc de piridina absoluta y 10 cc de anhídrido acético y se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se retira la mayor parte de la piridina y del exceso de anhídrido acético en vacío, se recoge el residuo en 50 cc de cloroformo y se lava la solución clorofórmica con dos porciones de 25 cc cada una de una solución saturada acuosa de carbonato sódico, enfriada con hielo.

10.

15.

Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo en vacío y se destila el residuo en un vacío elevado, después de lo cual destila el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-acetamido-pirazol a una temperatura de baño de aire de 223 - 225^o, en un vacío

20.

de 0,1 mm de Hg, en forma de aceite viscoso, que se solidifica en una masa vidriosa en el recipiente. El 1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-metil-5-acetamido-pirazol puede ser cristalizado por disolución en benceno y adición de un poco de éter de petróleo. Después de recristalizar dos veces de esta mezcla disolvente, funde a 156 - 157^o.

25.

EJEMPLO 9: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-[fenil-O-acetil-glicolil]-amido]-pirazol.

30.

Se calienta hasta ebullición una mezcla de 18,5 g de 1-[N-metil-piperidil-4']-3-metil-4-fenil-5-

283084

-4 DIC 196



-10-

- amino-pirazol, 20,8 g de cloruro de ácido acetil-mandélico y 20,6 g de carbonato sódico anhidro en 100 cc de benceno absoluto durante 7 horas al reflujo. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla de la reacción,
5. se separa la parte bencénica y se seca la solución bencénica sobre sulfato megnésico. Luego se separa el benceno por destilación en vacío y se recristaliza el residuo cristalino, el 1- \overline{N} -metil-piperidil-4- \overline{J} -3-metil-4-fenil-5- \overline{L} (fenil-O-acetil-glicoloil)-amido \overline{J} -pirazol, a partir de benceno/éter de petróleo; punto de fusión 135°(descomposición).
- 10.

- Con el fin de producir el maleato, se añade una solución metanólica de ácido maleico a una solución metanólica de 1,0 g de 1- \overline{N} -metil-piperidil-4' \overline{J} -3-metil-4-fenil-5- \overline{L} (fenil-O-acetil-glicoloil)amido \overline{J} -pirazol. Después de añadir un poco de éter, el maleato cristaliza. Este se recristaliza luego dos veces a partir de metanol/éter; punto de fusión 218 - 220°.
- 15.

EJEMPLO 10: 1- \overline{N} -metil-piperidil-4' \overline{J} -3-metil-4-fenil-5- \overline{L} (fenil-glicoloil)-amido \overline{J} -pirazol.

20. Se calienta a 80°, al reflujo, durante una hora y mientras se agita, una mezcla de 32 g de 1- \overline{N} -metil-piperidil-4' \overline{J} -3-metil-4-fenil-5- \overline{L} (fenil-O-acetil-glicoloil)-amido \overline{J} -pirazol y 4 g de una solución de hidróxido sódico en 120 cc de etanol. Se evapora el etanol en vacío y se recoge el residuo oleoso en
25. agua, después de lo cual se separa el 1- \overline{N} -metil-piperidil-4' \overline{J} -3-metil-4-fenil-5- \overline{L} (fenil-glicoloil)-amido \overline{J} -pirazol en forma cristalina. Se lleva a cabo la filtración y se recristaliza el derivado pirazólico a
30. partir de metanol; punto de fusión 257°.

283084



-11-

EJEMPLO 11: 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-
5-[(fenil-O-acetil-glicoil)-amido]-
pirazol.

- Se calienta hasta ebullición y al reflujo una mezcla de 7,9 g de 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-5-amino-pirazol, 8,3 g de cloruro de ácido acetilmandélico, y 8,2 g de carbonato sódico anhidro en 75 cc de benceno absoluto durante 7 horas. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla de la reacción, se separa la parte bencénica y se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico. Luego se separa el benceno por destilación en vacío y se recristaliza el residuo cristalino, el 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-5-[(fenil-O-acetil-glicoil)-amido]-pirazol, a partir de benceno/éter de petróleo; punto de fusión 185 - 186°.

EJEMPLO 12: 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-
5-[(fenil-glicoil)-amido]-pirazol.

- Se calienta a 80° al reflujo durante una hora y mientras se agita bien una mezcla de 5,4 g de 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-5-[(fenil-O-acetil-glicoil)-amido]-pirazol y 1,0 g de hidróxido sódico en 120 cc de etanol.

- Luego se evapora el etanol en vacío y se recoge el residuo oleoso en agua, después de lo cual el 1-N-metil-piperidil-4'-3-fenil-4-etil-5-[(fenil-glicoil)-amido]-pirazol resultante se separa en forma cristalina. Se lleva a cabo la filtración y se recristaliza el derivado pirazólico a partir de metanol; punto de fusión 220 - 221°.

EJEMPLO 13: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-
(4"-fluorofenil)-5-acetamido-pirazol.

283684



-12-

- Se añaden gota a gota, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de 15 minutos y mientras se agita, 9,0 g de cloruro acetílico a una solución de 40 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-(4"-fluorofenil)-5-amino-pirazol en 100 cc de piridina absoluta. Se produce un ligero calentamiento. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en vacío, se recoge el residuo oleoso, de color amarillo, en 500 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 100 cc cada una de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo en vacío y se cromatografía el residuo oleoso sobre óxido aluminico, después de lo cual se eluye el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-(4"-fluorofenil)-5-acetamido-pirazol con cloroformo. Después de recristalizar a partir de éter/éter de petróleo el derivado pirazólico funde a 95 - 96°.

20. EjemPlo 14: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butirilamido-pirazol.

- Se añaden gota a gota durante el transcurso de 15 minutos y mientras se agita, 4,6 g de cloruro de ácido n-butírico a una solución de 15 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-(4"-fluorofenil)-5-amino-pirazol en 50 cc de piridina absoluta. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras dos horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en un vacío, se recoge el residuo oleoso en 250 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 50 cc cada

283084



-13-

una de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo evaporando en vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, después de lo cual se eluye el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butyl-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butiril-amido-pirazol con cloroformo. Después de recrystalizar a partir de éter/éter de petróleo, el derivado pirazólico funde a 165 - 167°.

10. EjemPlo 15: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol.

Se añaden gota a gota durante el transcurso de 15 minutos y mientras se agita, 3,1 g de cloruro acetílico a una mezcla de 11,5 g de hidrato de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol en 50 cc de piridina absoluta, después de lo cual se produce un ligero calentamiento. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en vacío, se recoge el residuo sólido, amarillento en 160 cc de cloroformo y se lava con dos porciones de 15 cc cada

20. una de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo evaporando en vacío y se recrystaliza el residuo a partir de benceno. Después de recrystalizar otra vez de benceno, el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol funde a 203 - 205°.

EjemPlo 16: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol.

30. Se disuelven 13,5 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amido-pirazol en 75 cc de piridina absoluta y 50 cc de anhídrido acético y se deja

283684



-14-

- reposar durante 30 horas a temperatura ambiente. La parte mayor de la piridina y del exceso de anhídrido acético se retira luego en vacío, se recoge el residuo en 100 cc de cloroformo y se lava la solución cloroformica con dos porciones de 50 cc cada una de una solución saturada acuosa de carbonato sódico, enfriada con hielo. Después de secar sobre sulfato magnésico, se retira el cloroformo por evaporación en vacío y se cristaliza el residuo amarillento a partir de benceno.
5. La parte cristalina consiste de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol, que funde a 203-205°. Se reduce el filtrado de volumen y se añade éter de petróleo, después de lo cual cristaliza el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-diacetamido-pirazol; punto de fusión 118 - 120°.
10. EJEMPLO 17: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-phenyl-5-n-butiriamido-pirazol.
15. Se añaden gota a gota durante el transcurso de 15 minutos 5,5 g de cloruro de ácido n-butírico a una solución de 13,5 g de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol en 75 cc de piridina absoluta. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras dos horas a temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en vacío, se recoge el residuo oleoso en 300 cc de cloroformo y se sacude con dos porciones de 100 cc cada una de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo en vacío y se cristaliza el residuo oleoso a partir de benceno/éter de petróleo. Después de recris-
- 20.
- 25.
- 30.

283684

-4016



-15-

talizar una vez más de la misma mezcla disolvente, el 1-(N-metil-piperidil-4')-3-metil-4-fenil-5-n-butiril-amido-pirazol resultante funde a 172 - 173º.

5. EJEMPLO 18: 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-benzoilamido-pirazol.

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 14, se produce 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-benzoilamido-pirazol a partir de 1-(N-metil-piperidil-4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-amino-pirazol y cloruro benzoílico en piridina absoluta. Punto de fusión 202 - 204º.

N O T A

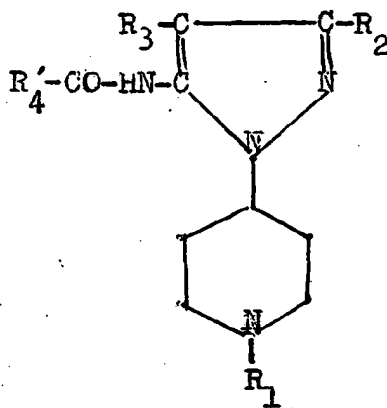
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza con fechas 5 de diciembre de 1961 nº 14105/61 y 20 de julio de 1962 nº 8735/62 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS PIRAZOLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª - Procedimiento de obtención de nuevos derivados pirazólicos, que se ajustan a la fórmula

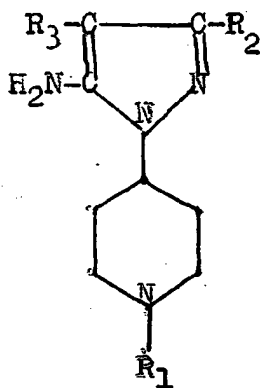


general

283 84



5. en la que R_1 representa un radical metilo, R_2 representa un radical alquilo (C_1-C_4) o fenilo, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo (C_1-C_3) o fenilo que puede estar substituído con un átomo halógeno en la posición p, y R_4 representa un radical alquilo (C_1-C_4), fenilo, difenilmetilo, fenil-aciloximetilo o piridilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque se somete a acilación un compuesto de fórmula general,



10. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los respectivos significados anteriores, con un haluro o un anhídrido de un ácido monocarboxílico orgánico, el ácido libre del cual tiene la fórmula general



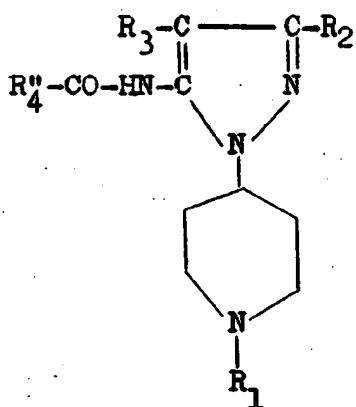
283084⁴ DIO



en la que R₄ tiene el significado anterior, y se salifica con un ácido orgánico o inorgánico cuando se requiere una sal de adición con ácidos.

2ª- Procedimiento de obtención de nuevos derivados pirazólicos de la fórmula general

5.



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y R₄ representa un radical fenil-hidroximetilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque se saponifica uno de los productos finales obtenidos por el procedimiento reivindicado en la reivindicación 1ª, en el que R₄ representa un radical fenil-aciloximetilo, y se salifica con un ácido orgánico o inorgánico cuando se requiere una sal de adición con ácidos.

10.

15.

3ª - Procedimiento de obtención de nuevos derivados pirazólicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 diciembre 1962.

SANDOZ, A.G.

GOMEX ACEBO Y MODEY