

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1685.

290284

24



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados  
pirazólicos".

=====

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

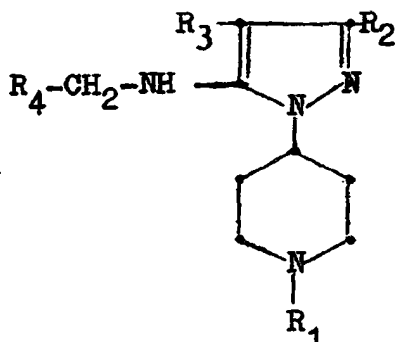
=====

La presente invención se relaciona con nuevos com-  
puestos heterocíclicos y con un procedimiento para su pro-  
ducción.

La presente invención proporciona derivados pirazó-  
licos de fórmula I,

5.

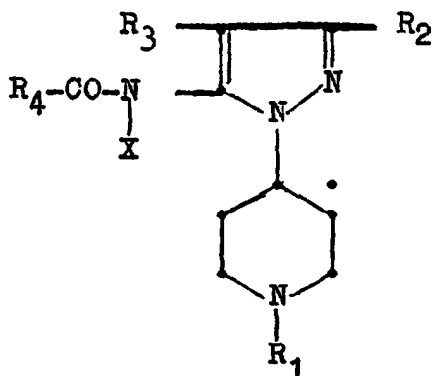
29 02 84



I

en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan cada <sup>un</sup> radical alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R_3$  representa el radical fenilo o un radical halógeno-fenilo y  $R_4$  representa un radical alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilo o fenilhidroximetilo, sus sales de adición ácida y composiciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I o una sal de adición ácida del mismo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos I, caracterizado porque se reduce con (i) hidruro de litio-aluminio, o (ii) borohidruro de litio, o (iii) borohidruro de sodio y cloruro de litio, un derivado 5-amino-pirazólico, mono- o diacilado, de fórmula II,



II

29 02 84

24 JUL



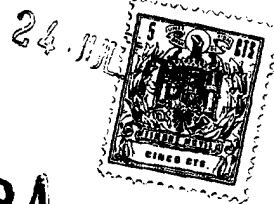
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los respectivos significados arriba indicados y X representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo que puede ser escindido bajo las condiciones de reacción usadas y, cuando se desea producir una sal de adición ácida, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.

5. En las fórmulas I y II  $R_1$  puede, por ejemplo, representar el radical metilo, etilo, isopropilo o n-butilo,  $R_2$  el radical metilo, etilo, isopropilo o n-butilo,  $R_3$  representa el radical fenilo o un radical fenilo substituido por halógeno, por ejemplo clorofenilo, bromofenilo o fluorofenilo. Cuando  $R_4$  es un radical alquilo ( $C_1-C_4$ ) éste puede, por ejemplo, representar el radical metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.
10. Cuando la reducción del radical carbonilo se lleva a cabo con hidruro de litio-aluminio o borohidruro de litio, si se desea puede reforzarse su acción por la adición de tricloruro de aluminio.
15. El procedimiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, como sigue:
20. Se añade lentamente y mientras se agita un compuesto II, por ejemplo 1- $\Delta$ N-metil-piperidil-(4')-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o éter dietílico y se calienta la mezcla de la reacción, al reflujo, durante 10 a 20 horas. Después de enfriar a aproximadamente 0 $^{\circ}$ , se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio, usándose preferiblemente para este fin acetato etílico.
25. Después de acidificar con un ácido mineral acuoso
- 30.

29 02 84



- diluido, por ejemplo ácido sulfúrico diluido, se reduce el volumen de la mezcla de la reacción por eveporación en un vacío, se alcaliniza con un carbonato de metal álcali y se aísla el producto final con un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo cloroformo, cloruro metilénico o benceno.
- 5.
- Cuando se usa un material inicial diacilado, por ejemplo 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-diacetamido-pirazol, la reducción de uno de los radicales acilo conduce al desdoblamiento simultáneo del otro radical acilo, de modo que también se obtiene como producto final un derivado pirazólico de fórmula I. El producto final puede ser purificado ya sea por destilación en un alto vacío o por cristalización y/o conversión en una sal adecuada.
- 10.
- 15.
- Cuando se añade tricloruro de aluminio para reforzar la reacción, se prefiere usar el siguiente procedimiento: Se añade lentamente y mientras se agita, hidruro de litio-aluminio o una solución o suspensión respectivamente de tricloruro de aluminio y material inicial, por ejemplo 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4''-flurofenil)-5-acetamido-pirazol, o 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butirilamido-pirazol de fórmula II, en glicol-dietilénico-éter dimetílico. Después de calentar al reflujo durante 10 a 20 horas, se trata la mezcla de la reacción con acetato etílico en la forma arriba descrita. Después de alcalinizar la mezcla de la reacción, por ejemplo con carbonato sódico, se purifica el producto final por un método conocido, por ejemplo destilación en un alto vacío, cristalización y/o conversión en una sal ade-
- 20.
- 25.
- 30.



29 02 84

cuada.

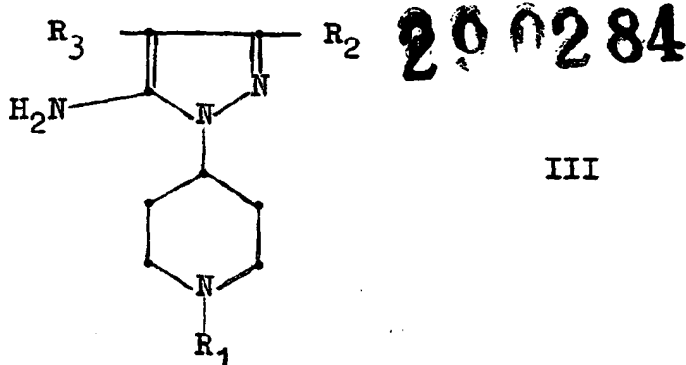
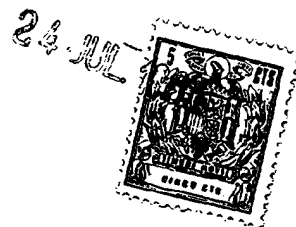
Los compuestos de esta invención son cristalinos o líquidos a la temperatura ambiente y en su mayoría pueden ser destilados en un alto vacío sin descomposición apreciable.

5. Son compuestos básicos que forman sales relativamente estables con ácidos orgánicos o inorgánicos. Son ejemplos de ácidos adecuados para la salificación los siguientes:- ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético,
10. benzoico, hexahidrobenczoico, metansulfónico, fumárico, gálico, iodhídrico o naftaleno-1,5-disulfónico.

- Debido a sus excelentes propiedades farmacodinámicas, los compuestos de este invento, o al menos algunos de ellos, son apropiados para ser aplicados en forma diversa como agentes terapéuticos ya que poseen un amplio espectro de actividad. Exhiben una acción antiflogística, analgésica, antipirética, adrenolítica, potenciadora de la narcosis, hipotérmica o antireumática, siendo su toxicidad relativamente baja. Los compuestos I, o algunos de ellos, tienen una acción inhibidora de la serotonina.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados como productos intermedios en la elaboración de preparaciones farmacéuticas.

- Los compuestos II pueden ser producidos como sigue:
25. Se disuelve en piridina un derivado 5-amino-pirazólico de fórmula III,



- en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los respectivos significados arriba indicados, y se acila a la temperatura ambiente con un haluro de ácido monocarboxílico o anhídrido de ácido monocarboxílico, los que pueden ser disueltos, si se desea,
5. en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico. El agente de acilación usado puede ser, por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de valerilo, cloruro del ácido caproico, cloruro de pivalilo, cloruro de benzoilo o anhídrido acético.
- 10.

- Los compuestos II, en los que  $R_4$  representa el radical fenil-hidroximetilo, pueden producirse adecuadamente por reacción de derivados 5-amino-pirazólicos de fórmula III con un haluro fenilhidroxietilo acilado, por ejemplo
15. cloruro del ácido acetilmandélico, y subsiguientes disociación del radical acilo por calentamiento con hidróxido sódico en etanol.

- En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grado centígrado; los
20. puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

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

Se añade durante el transcurso de una hora y mientras se agita 3,1 g de 1-N-metil-piperidil-(4') 7-3-metil



290284

- 4-fenil-5-acetamido-pirazol a una suspensión de 0,6 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de tetrahidro-furano y luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición, al reflujo, durante 18 horas. Después de enfriar en
5. un baño de hielo, se añaden lentamente 30 cc de éster étílico del ácido acético y luego 15 cc de ácido sulfúrico 2 N acuoso. Se agita durante 15 minutos, se reduce el volumen a 20 cc por evaporación en un vacío y se satura el residuo de la evaporación con carbonato sódico. A conti-
10. nuación se extrae con un total de 300 cc de cloroformo, se secan los extractos clorofórmicos combinados sobre sulfato magnésico y se evapora el cloroformo en un vacío. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila el 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-etilamino-pirazol a una temperatura de baño de aire de 182-185º a 0,08 mm Hg en forma de aceite amarillo, viscoso.
15. Dimalcato: Se añade una solución de 2,02 g de ácido maleico en metanol a una solución de 3,0 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-etilamino-pirazol en metanol. Después de añadir éter, se separa el dimalcato en
20. forma cristalina por precipitación. Punto de fusión 115-116º.

La producción del material de partida está descrita en el Ejemplo 2.

25. EJEMPLO 2: 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-etilamino-pirazol.

- A una suspensión de 1,2 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de tetrahidrofurano se añaden durante el transcurso de una hora y mientras se agita 3,5 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-diacetamido-pira-
- 30.

20229A



- zol y luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición, al reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de la reacción en un baño de hielo, se añaden 30 cc de éster etílico del ácido acético y luego
5. 15 cc de ácido sulfúrico 2 N acuoso y se agita durante 15 minutos. A continuación se reduce el volumen hasta 20 cc por evaporación en un vacío, se satura el concentrado con carbonato sódico y se extrae con un total de 300 cc de cloroformo. Se secan los extractos clorofórmicos combinados sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo en un vacío y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-etilamino-pirazol a una temperatura de baño de aire de 167-170<sup>o</sup> a 0,05 mm Hg en forma de un aceite amarillento, viscoso.
10. 15.

Dimaleato: Se añade una solución de 2,32 g de ácido maleico en metanol a una solución de 3,0 g de 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-etilamino-pirazol en metanol. Después de añadir éter, se precipita el dimaleato en forma cristalina. Punto de fusión 116-117<sup>o</sup>.

20.

Los dos compuestos usados como materiales iniciales en los Ejemplos 1 y 2, el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol y el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-diacetamido-pirazol, se producen en la forma siguiente: Se disuelven 13,5 g de 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol (punto de fusión 141-143<sup>o</sup> de metanol) en 75 cc de piridina absoluta y 50 cc de anhídrido del ácido acético y se deja reposar durante 30 horas a la temperatura ambiente. Luego

25. 30. se separa la mayor parte de la piridina y el exceso de



- anhídrido de ácido acético en un vacío, se recoge el residuo en 100 cc de cloroformo, y se lava la solución cloroformica dos veces, cada vez con 50 cc de solución de carbonato sódico acuosa, saturada y enfriada con hielo.
5. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo en un vacío y se cristaliza el residuo amarillento de benceno. La porción cristalina consiste de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-acetamido-pirazol, el que funde a 202-203°. Se reduce el volumen del filtrado por evaporación y se añade éter de petróleo, con lo
10. cual cristaliza el 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-diacetamido-pirazol. Punto de fusión 118-120°.

- El material inicial usado en el Ejemplo 1 puede ser obtenido por acetilación de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol con cloruro acético.
15. Punto de fusión 203-205°. de benceno.

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

- Se añade en el transcurso de una hora y mientras se agita 0,6 g de anhídrido de litio-aluminio a una suspensión de 1,3 g de cloruro de aluminio y 3,4 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butirilamido-pirazol en 40 cc de glicol dietilénico-éter dimetílico, y a continuación se calienta la mezcla de la reacción
20. hasta 100-110°, al reflujo, durante 18 horas. Luego se separan aproximadamente 20 cc de glicol dietilénico-éter dimetílico por destilación en un vacío. Se añaden 40 cc de agua al residuo, se ajustan a un pH de 9-10 con solución concentrada acuosa de hidróxido sódico y se extrae con un
25. total de 300 cc de cloroformo. Se secan los extractos
- 30.



- clorofórmicos combinados sobre sulfato magnésico, se separa el cloroformo por destilación en un vacío y se destila el residuo (que aún contiene glicol dietilénico-éter dimetilico) en un alto vacío, con lo cual destila el 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-n-butilamino-pirazol a una temperatura de baño de aire de 194-195 $^{\circ}$  a 0,2 mm Hg en forma de aceite amarillento, viscoso. Al dejar en reposo, cristaliza el derivado pirazólico y puede ser recristalizado de éter/éter de petróleo. Punto de fusión
5. 116-119 $^{\circ}$ .
10. Dimaleato: A una solución de 3,26 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-butilamino-pirazol en metanol se añade una solución de 2,32 g de ácido maleico en metanol. Después de añadir éter, precipita el dimaleato en
15. forma cristalina. Punto de fusión 117-119 $^{\circ}$ .
- El 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-n-butirilamido-pirazol, empleado como material inicial, se produce del modo siguiente:
- Se añade por gotas a la temperatura ambiente, durante el transcurso de 15 minutos, 5,5 g de cloruro del
20. ácido n-butírico a una solución de 13,5 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol (punto de fusión 141-143 $^{\circ}$  de metanol) en 75 cc de piridina absoluta. A continuación se agita la mezcla de la reacción durante
25. otras 2 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en un vacío, se recoge el residuo oleoso en 300 cc de cloroformo y se sacude dos veces, cada vez con 100 cc de solución de carbonato sódico saturada y acuosa. Después de secar sobre sulfato magnésico se
30. evapora el cloroformo en un vacío y se hace cristalizar

29 02 84

24 JUL



el residuo oleoso de benceno/éter de petróleo. Después de recristalizar una vez más de la misma mezcla de disolventes, el derivado pirazólico funde a 172-173°.

EJEMPLO 4: 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butiramino-pirazol.

5.

A una suspensión de 0,6 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de tetrahidrofurano se añaden durante el transcurso de una hora y mientras se agita 3,4 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butiramido-pirazol y luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición, al reflujo, durante 18 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añaden lentamente 30 cc de éster etílico del ácido acético y luego 15 cc de ácido sulfúrico 2 N acuoso y se agita la mezcla de la reacción durante 15 minutos. A continuación se reduce el volumen a aproximadamente 20 cc por evaporación en un vacío, se alcaliniza la solución concentrada con carbonato sódico y se sacude con un total de 300 cc de cloroformo. Se secan los extractos cloroformicos combinados sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo en un vacío y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila el 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butiramino-pirazol a una temperatura de baño de aire de 195-197° a 0,01 mm Hg en forma de aceite amarillento, viscoso. Al dejar en reposos cristaliza el derivado pirazólico y puede ser recristalizado de éter/éter de petróleo. Punto de fusión 116-119°.

La producción del 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-n-butiramino-pirazol, usado como material inicial, está descrita en el Ejemplo 3.

30.

290284



EJEMPLO 5: 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-n-butil-4-(4''-  
fluorofenil)-5-etilamino-pirazol.

- A una solución de 1,3 g de cloruro aluminico y 3,7 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-n-butil-4-(4''-fluorofenil)-5-acetamido-pirazol en 40 cc de glicol dietilénico-éter dimetílico se añade 0,6 g de hidruro de litio-aluminio durante el transcurso de una hora y mientras se agita, y a continuación se calienta la mezcla de la reacción hasta 100-110°, al reflujo, durante 18 horas.
5. Luego se evapora hasta sequedad en un vacío y se agita el residuo durante 15 minutos con una mezcla de 100 cc de éster etílico del ácido acético y 40 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se filtra a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se lava
10. con 100 cc de éster etílico del ácido acético. Se separa la fase orgánica en el filtrado, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente en un vacío. Se destila el residuo oleoso en un alto vacío, con lo cual destila el 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-n-butil-4-(4''-fluorofenil)-5-etilamino-pirazol a una temperatura de
15. baño de aire de 220-225° a 0,2 mm Hg en forma de aceite amarillento.
- 20.

- Dimalcato: Se añade una solución metanólica de ácido maleico en la proporción molecular de 1:2 a una solución
25. de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-n-butil-4-(4''-fluorofenil)-5-etilamino-pirazol en un poco de metanol. Después de añadir éter, precipita el dimalcato en forma cristalina. Punto de fusión 118-120°.

- El 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{7}$ -3-n-butil-4-(4''-fluorofenil)-5-acetamido-pirazol, usado como material,
- 30.

29 02 84



- inicial, se produce del modo siguiente: A una solución de 40 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-amino-pirazol (punto de fusión 82-84° de benceno) en 100 cc de piridina absoluta se añade por gotas durante
5. el transcurso de 15 minutos, a la temperatura ambiente y mientras se agita, 9,0 g de cloruro acetílico, con lo cual se produce un ligero calentamiento, A continuación se agita la mezcla de la reacción durante otras 2 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en un vacío, se
10. recoge el residuo amarillento y oleoso en 500 cc de cloroformo y se sacude dos veces, cada vez con 100 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico se elimina el cloroformo en un vacío y se cromatografía el residuo oleoso sobre óxido de aluminio, con lo cual se eluye 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-acetamido-pirazol con cloroformo. Después de recristalizar de éter/éter de petróleo, el derivado pirazólico funde a 95-96.
15. EJEMPLO 6: 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butiramino-pirazol.
20. A una solución de 1,3 g de cloruro aluminico y 4,0g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butiramino-pirazol en 40 cc de glicol dietilénico-éter dimetílico se añaden en el transcurso de una hora
25. y mientras se agita 0,6 g de hidruro de litio-aluminio, y luego se calienta la mezcla de la reacción al reflujo, hasta 100-110°, durante 18 horas. A continuación se evapora hasta sequedad al vacío y se agita el residuo durante 15 minutos con una mezcla de 70 cc de éster
30. etílico del ácido acético y 40 cc de solución acuosa

200284

24 JUL



- saturada de carbonato sódico. Se filtra a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se lava con 100 cc de éster etílico del ácido acético. Se separa la fase orgánica en el filtrado, se seca sobre sulfato magnésico y se
5. elimina el disolvente en un vacío. Se destila el residuo oleoso en un alto vacío, con lo cual destila el 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butilamino-pirazol a una temperatura de baño de aire de 210° a 0,5 mm Hg en forma de aceite amarillento.
10. Dimaleato: Se añade una solución metanólica de ácido maleico en la proporción molecular de 1:2 a una solución de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butilamino-pirazol en un poco de metanol. Después de añadir éter, precipita el dimaleato en forma cristalina.
15. Punto de fusión 112-113°.
- El 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butirilamido-pirazol, empleado como material inicial, se produce del modo siguiente: A una solución de 15 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4')-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-amino-pirazol (punto de fusión 82-84° de benceno) en 50 cc de piridina absoluta se añade por gotas a la temperatura ambiente y mientras se agita, durante el transcurso de 15 minutos, 4,6 g de cloruro del ácido n-butírico. A continuación se continúa agitando la mezcla de
20. la reacción durante 2 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 dos veces, cada vez con 50 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico
25. se elimina el cloroformo en un vacío y se cromatografía
- 30.

290284



el residuo sobre óxido de aluminio, con lo cual se eluye el 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-n-butil-4-(4"-fluorofenil)-5-n-butirilemido-pirazol con cloroformo. Después de recristalizar de éter/éter de petróleo el derivado pirazólico funde a 165-167º.

5.

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

A una suspensión de 1,8 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade en porciones durante el transcurso de 15 minutos y mientras se agita, 7,5 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-benzoilamido-pirazol (punto de fusión 235-237º de benceno/éter de petróleo) y a continuación se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante 18 horas,

10.

al reflujó y mientras se agita. Después de enfriar, se añaden 30 cc de éster etílico del ácido acético por gotas y luego se añaden lentamente 50 cc de ácido sulfúrico 2 N. Se concentra la mezcla de la reacción en un vacío hasta 50 cc, se satura con carbonato sódico y se extrae con un total de 300 cc de cloroformo.

15.

20.

Se secan los extractos clorofórmicos combinados sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente por evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo una serie de veces de cloroformo/éter. Punto de fusión 144-145º.

25.

El 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-benzoilamido-pirazol usado como material inicial se produce del modo siguiente: A una solución de 5,4 g de 1-N-metil-piperidil-(4')-7-3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol (punto de fusión 141-143º de metanol) en 30 cc de piridina absoluta se añade por gotas durante el transcurso de 15 minu-

30.

200284



- tos 2,8 g de cloruro de benzoico. A continuación se agita la mezcla de la reacción durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la piridina en un vacío, se recoge el residuo en 80 cc de cloroformo y se sacude dos veces, cada vez con 20 cc de solución saturada de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico se elimina el cloroformo en un vacío y se recristaliza el residuo viscoso de benceno/éter de petróleo. Punto de fusión 235-237° de benceno/éter de petróleo.
- 5.
10. EJEMPLO 8: 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{J}$ -3-metil-4-fenil-5-( $\beta$ -hidroxi:feniletíl-amino)-pirazol.
- En un aparato Soxhlet se calienta hasta 110° durante 72 horas una suspensión de 4,4 g de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de 1,2-dimetoxietano, con lo cual se extraen 8,0 g de 1- $\overline{N}$ -metil-piperidil-(4') $\overline{J}$ -3-metil-4-fenil-5- $\overline{J}$ (fenil-glicololil)-amido $\overline{J}$ -pirazol del tubo Soxhlet. Después de enfriar en un baño de hielo, se añade lentamente 60 cc de éster etílico del ácido acético y luego 100 cc de ácido sulfúrico 2 N acuoso y se deja reposar la mezcla de la reacción durante 20 minutos.
- 15.
- 20.
- A continuación se reduce el volumen por evaporación en un vacío hasta aproximadamente 200 cc, se alcaliniza y satura la solución concentrada con carbonato sódico y se extrae con un total de 600 cc de cloroformo.
- 25.
- Se secan los extractos clorofórmicos combinados sobre sulfatos magnésico, se separa el cloroformo por evaporación en un vacío y se recoge el residuo en 50 cc de éter. Se separa el material inicial no reducido, por filtración, se evapora el éter y se cristaliza el residuo que queda después de la evaporación, de benceno/éter de petróleo.
- 30.

290284



Después de recristalizar dos veces de la misma mezcla de disolventes, el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')- $\underline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-( $\beta$ -hidroxifeniletíl-amino)-pirazol funde a 173-174°.

- El 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')- $\underline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-
5.  $\underline{[(}$ fenil-glicoloil)-amido $\underline{]}$ -pirazol, usado como material inicial, se produce del modo siguiente: Se calienta hasta ebullición, al reflujo, durante 7 horas, una mezcla de 18,5 g de 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')- $\underline{7}$ -3-metil-4-fenil-5-amino-pirazol (punto de fusión 141-143° de metanol), 20,8
10. g de cloruro del ácido acetilmagnésico y 20,6 g de carbonato sódico anhidro en 100 cc de benceno absoluto. 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. A continuación se separa el benceno por destilación en un vacío y se recristaliza el residuo cristalino, el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')- $\underline{7}$ -3-metil-
15. 4-fenil-5- $\underline{[(}$ fenil-0-acetil-glicoloil)-amido $\underline{]}$ -pirazol, de benceno/éter de petróleo. Punto de fusión 135° (descomposición). La separación del radical acetilo se lleva a
20. cabo calentando hasta 80°, al reflujo, durante 1 hora y mientras se agita, la mezcla de 32 g del compuesto resultante y 4 g de solución de hidróxido sódico en 120 cc de etanol. Luego se separa el etanol por evaporación en un vacío se recoge el residuo oleoso en agua, con lo cual pre-
25. cipita el 1- $\underline{N}$ -metil-piperidil-(4')- $\underline{7}$ -3-metil-4-fenil-5- $\underline{[(}$ fenil-glicoloil)-amido $\underline{]}$ -pirazol en forma cristalina. Se filtra y se recristaliza el derivado pirazólico de metanol. Punto de fusión 257°.

N O T A

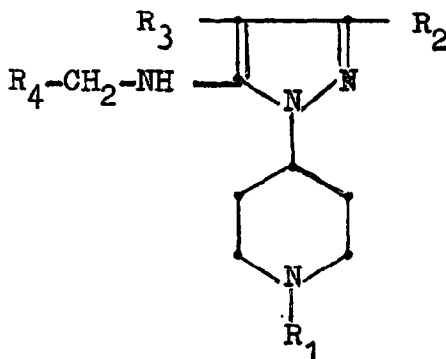
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento

290284



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 una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 26 de julio de 1962 nº8986/62, acogiendo 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, sobre PROCEDIMIENTOS PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS PIRAZOLICOS, caracterizándose por lo siguiente:

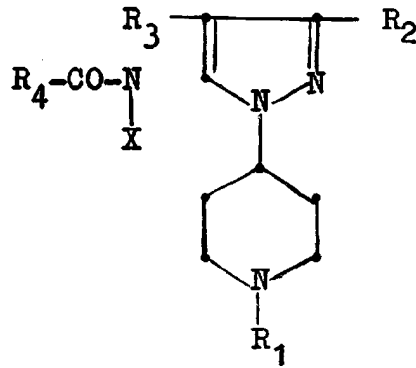
15. 1ª. "Procedimiento para la producción de derivados pirazólicos" de fórmula general I



20. en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan cada una un radical alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R_3$  representa el radical fenilo o un radical halógeno-fenilo y  $R_4$  representa un radical alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilo, o fenilhidroximetilo, y sus sales de adición ácida, caracterizado porque se reduce con (a) hidruro de litio-aluminio, o (b) borohidruro de litio, o (c) borohi-



druro de sodio y cloruro de litio, un derivado 5-amino-  
pirazólico, mono- o diacilado, de fórmula general II



II

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los respectivos signi-  
ficados arriba indicados y X representa un átomo de hi-  
drógeno o un radical acilo que puede ser escindido bajo  
las condiciones de reacción usadas y, cuando se desea  
producir una sal de adición ácida, se salifica con un  
ácido orgánico o inorgánico.

2ª. Procedimiento para la producción de deriva-  
dos pirezólicos, tal y como queda sustancialmente des-  
crito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 19 hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 1937.

Sandoz, A. G.

J. GOMEZ AGUIRRE Y MODEY

