

306987



PATENTE DE INVENCION

Case 1897

37/LI/MK

Memoria Descriptiva
sobre

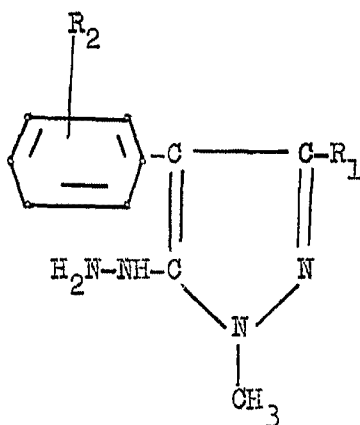
"Procedimiento para la producción de compuestos
heterocíclicos"

Solicitante: S A N D O Z, A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona
con nuevos compuestos heterocíclicos y con un pro-
cedimiento para la producción de los mismos.
La presente invención proporciona deri-
vados 5-hidrazino-pirazólicos de fórmula I,
5.

306987

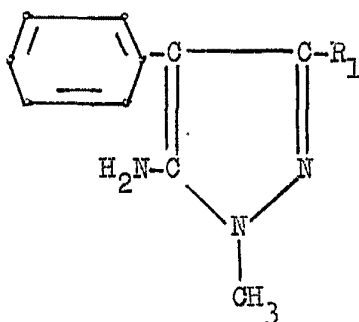
-2-



306987

5. en la que R_1 significa un radical alquilo inferior y R_2 significa un átomo de hidrógeno o átomo halógeno. La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí designa radicales alquilo que contengan de 1 a 8 átomos de carbono inclusive.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I, caracterizado porque se diazota un derivado 5-amino-pirazólico de fórmula II,



II

10. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y se reduce el compuesto de diazonio resultante con un agente de reducción para convertir el compuesto de diazonio en el compuesto hidrazínico correspondiente.



- Un método para efectuar el procedimiento del presente invento es como sigue:- Se diazota en frío una solución en ácido mineral (preferentemente ácido clorhídrico) de un derivado 5-amino-pirazólico
5. II, por ejemplo 1,3-dimetil-4-fenil-5-amino-pirazol, con una solución acuosa de nitrito sódico. Seguidamente se trata la solución de sal de diazonio resultante con un agente de reducción (por ejemplo cloruro de estaño (II), dióxido de azufre o una sal de metal alcalino del ácido sulfuroso)
10. para convertir el compuesto de diazonio en el compuesto hidrazínico correspondiente. Cuando se usa dihidrato de cloruro de estaño (II) (el agente de reducción preferido) se añade por gotas una solución de dihidrato de cloruro de estaño II en ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura de 0 - 5°C, a la solución de sal de diazonio y seguidamente se agita la mezcla de la reacción
15. durante 2 a 25 horas a la temperatura ambiente para completar la reducción. Luego se evapora la mezcla, se añade una solución de hidróxido de metal alcalino, por ejemplo solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, al residuo y se extrae el derivado. 5-hidrazino-pirazólico resultante con un disolvente orgánico inerte, preferentemente cloroformo, cloruro metilénico, benceno o tolueno.
20. El compuesto I puede ser aislado de la solución orgánica en forma conocida y facultativamente puede ser convertido en una sal de adición de ácido en forma de por sí conocida.
- 25.

- Los compuestos I no han sido descritos hasta ahora en la literatura sobre el asunto. Son
- 30.

306987

-4-



5. compuestos básicos; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales relativamente estables, las que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, málico, acético y tartárico.

10. Los compuestos del invento y sus sales poseen valiosas propiedades farmacodinámicas y por lo tanto, su uso está indicado en la medicina. Tienen un efecto de antagonismo a la reserpina y un efecto simpático-mimético, así como propiedades reductoras de la presión sanguínea. Estas propiedades son especialmente pronunciadas en el caso de

15. 1,3-dimetil-4-fenil-5-hidrazinopirazol. Su toxicidad es relativamente baja en comparación con su efectividad. Los derivados 5-hidrazino-pirazólicos del invento y sus sales pueden, por lo tanto, usarse como medicamentos, particularmente en el tratamiento de diversas enfermedades psíquicas, inter alia

20. las condiciones de depresión psíquica, y como estimulantes psíquicos. Su uso también está indicado en el tratamiento de la hipertonia.

25. Los compuestos del invento pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse, por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos con

30. adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes



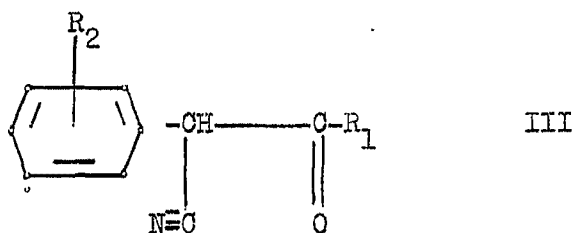
y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:-

- tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
5. soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

- Las preparaciones pueden además contener uno o más adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.
- 10.

- La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto I y/o una sal de adición de ácido del mismo.
- 15.

- Los materiales iniciales II son nuevos y forman parte de la presente invención. Pueden ser producidos por métodos de por sí conocidos, por ejemplo mediante condensación de un 3-ceto-nitrilo de fórmula III,
- 20.



en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados, con hidrazina metílica en un disolvente

306987

-6-



inerte apropiado, por ejemplo ácido acético glacial, a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente más alta.

5. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO 1 - 1,3-dimetil-4-fenil-5-hidrazino-pirazol.

10. Se añade por gotas a 0-5° una solución de 9,1 g de nitrito sódico en 15 cc de agua a una solución de 8,1 g de 1,3-dimetil-4-fenil-5-amino-pirazol en 65 cc de ácido-clorhídrico 6N. Después de agitar la solución de diazonio resultante durante 30 minutos a 0-5° se añade por gotas a la misma temperatura una solución de 39,0 g de dihidrato de
15. cloruro de estaño (II) en 155 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar durante 17 horas a la temperatura ambiente se evapora la mezcla de la reacción casi hasta sequedad a 15 mm Hg, se recoge el residuo en solución de hidróxido sódico al 20%,
20. fría, y se extrae con cloroformo. Se seca la solución clorofórmica con sulfato magnésico, se evapora a 15 mm Hg, se disuelve el producto bruto resultante en etanol y se añade al mismo 1 equivalente de una solución etanólica de ácido clorhídrico aproximadamente 4N (10% de exceso), con lo cual cristaliza el mono-clorhidrato. Después de recrystalizar en metanol/éter el mono-clorhidrato funde a 161° (descomposición).

30. El 1,3-dimetil-4-fenil-5-amino-pirazol usado como material inicial se produce como sigue:-

306987



-7-

- Se disuelven 10,35 g de nitrilo del ácido 2-fenil-aceto-acético en 100 cc de ácido acético glacial calentando ligeramente. Se añade rápidamente por gotas una solución de 3,0 g de hidrazina metílica en 20 cc de ácido acético glacial a una temperatura de 25° y se deja reposar la solución clara resultante durante 18 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la solución a 15 mm Hg, se disuelve el residuo oleoso en cloroformo y se sacude la solución con una solución fría de hidróxido sódico al 20%. Después de secar sobre sulfato magnésico se evapora la fase orgánica a 15 mm Hg y se recristaliza el producto cristalino resultante en benceno. Punto de fusión 145°.
5. EJEMPLO 2 - 1,3-dimetil-4-(o-clorofenil)-5-hidrazino-
pirazol.
10. Se diazota a 0-5° una solución de 11.1 g de 1,3-dimetil-4-(o-clorofenil)-5-amino-pirazol en 150 cc de ácido clorhídrico 2N mediante la adición por gotas de una solución de 3,8 g de nitrito sódico en 10 cc de agua. Después de agitar durante 30 minutos a 0-5° se añade por gotas a la misma temperatura una solución de 33,85 g de dihidrato de cloruro de estaño (II) en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agita la mezcla durante otras 6 horas a la temperatura ambiente. Seguidamente se evapora la mezcla de la reacción a 15 mm Hg y se recoge el residuo en 400 cc de solución fría de hidróxido sódico al 20% y se extrae con cloroformo. Se seca la solución clorofórmica con sulfato magnésico y
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

306987

-8-



- se evapora a 15 mm Hg. Se añade 1 equivalente de una solución etanólica de ácido clorhídrico aproximadamente 6N a la solución de la base bruta en una pequeña cantidad de cloroformo mientras se enfría,
5. después de lo cual cristaliza el clorhidrato. Este se recristaliza en metanol/etanol. Punto de fusión 184° (descomposición).
- El 1,3-dimetil-4-(o-clorofenil)-5-amino-pirazol usado como material inicial se produce a partir de nitrilo del ácido 2-(o-clorofenil)-acetoacético e hidrazina metilica en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Punto de fusión 129-130° de cloruro metilénico/éter/éter de petróleo.
10. EJEMPLO 3 - 1-metil-3-n-propil-4-fenil-5-hidrazino-
pirazol.
15. Se suspenden 10,75 g de 1-metil-3-n-propil-4-fenil-5-amino-pirazol en 150 cc de ácido clorhídrico 2N y se diazota a 5° mediante la adición por gotas de una solución de 3,8 g de nitrito sódico en 10 cc de agua. Se agita la solución amarilla durante otros 30 minutos a 5° y se añade por gotas una solución de 34 g de dihidrato de cloruro de estaño (II) en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado mientras se agita a la misma temperatura. Después de agitar durante 15 horas a la temperatura ambiente se evapora la mezcla a 15 mm Hg, se recoge el residuo en una solución fría de hidróxido sódico al 20%, se extrae una serie de veces con cloroformo, se combinan los extractos clorofórmicos, se secan con sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg. Se disuelve la
- 20.
- 25.
- 30.



- base bruta en una pequeña cantidad de etanol y se añade a la solución 1 equivalente de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno aproximadamente 6N, con lo cual cristaliza el clorhidrato. Se recristaliza en etanol. Punto de fusión 155-156°.
- 5.

- El 1-metil-3-n-propil-4-fenil-5-amino-pirazol usado como material inicial se produce a partir de acetonitrilo 2-butiril-fenílico e hidrazina metílica en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Punto de fusión 142-143° de cloruro metilénico/éter.
- 10.

EJEMPLO 4 - 1-metil-3-n-butil-4-(p-fluorofenil)-5-hidrazino-pirazol.

- Se añaden 12 cc de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 11,64 g de 1-metil-3-n-butil-4-(p-fluorofenil)-5-amino-pirazol en 140 cc de ácido acético glacial a 10° y se diazota la mezcla a 8-10° mediante la adición por gotas de una solución de 3,6 g de nitrito sódico en 10 cc de agua mientras se agita. Después de agitar durante 45 minutos a 5-10° se añade por gotas a 0-5° una solución de 32 g de dihidrato de cloruro de estaño (II) en 140 cc de ácido clorhídrico concentrado y luego se agita la mezcla durante otras 5 1/2 horas a la temperatura ambiente. Seguidamente se evapora la mezcla a 15 mm Hg, se recoge el residuo en 500 cc de una solución helada de hidróxido sódico al 20% y se extrae una serie de veces con cloroformo. Se secan los extractos clorofórmicos combinados con sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg. Se añade
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

306987

-10-



- una solución etanólica de cloruro de hidrógeno aproximadamente 6N, conteniendo un equivalente de ácido clorhídrico, a una solución de la base bruta en una pequeña cantidad de etanol y se evapora a 15 mm Hg.
5. Se cristaliza el clorhidrato resultante en metanol/éter. Punto de fusión 129-130° (descomposición).
- El 1-metil-3-n-butil-4-(p-fluorofenil)-5-aminopirazol usado como material inicial se produce a partir de acetonitrilo 2-valeroil-p-fluorofenílico e hidrazina metílica en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Punto de fusión 122-124° de éter.
10. EJEMPLO 5 - 1-metil-3-n-hexil-4-(p-clorofenil)-5-hidrazino-pirazol.
- Se disuelven 10 g de 1-metil-3-n-hexil-4-(p-clorofenil)-5-amino-pirazol en 100 cc de ácido acético glacial, se añaden 8,6 cc de ácido clorhídrico concentrado a la solución a 10° y se diazota luego a 5° mediante la adición por gotas de una solución de 2,62 g de nitrito sódico en 9 cc de agua. Después de
15. agitar durante 30 minutos a 5° se añade por gotas a la misma temperatura una solución de 23,3 g de dihidrato de cloruro de estaño (II) en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y seguidamente se agita la mezcla durante otras 5 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora la mezcla a 15 mm Hg, se recoge el residuo en 300 cc de una solución fría de hidróxido sódico al 20% y se extrae una serie de veces con cloroformo. Se secan los extractos clorofórmicos combinados con sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg.
20. Se añade un equivalente de una solución etanólica de
- 25.
- 30.

306087



-11- 01 DIC 1964

5. ácido clorhídrico aproximadamente 6N a una solución de la base bruta en una pequeña cantidad de etanol y se evapora a 15 mm Hg. Se cristaliza el clorhidrato resultante en metanol/éter. Punto de fusión 103° (descomposición).

10. El 1-metil-3-n-hexil-4-(p-clorofenil)-5-amino-pirazol usado como material inicial se produce de a partir acetonitrilo 2-heptanoil-p-clorofenílico e hidrazina metálica en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Punto de fusión 93-94° de éter/éter de petróleo.

N O T A

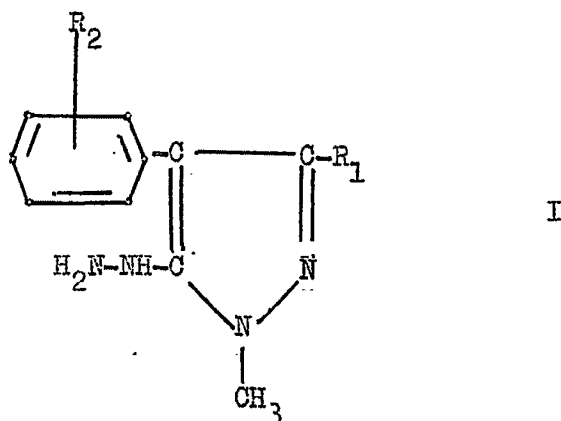
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 15.297/63 de fecha 13 de diciembre de 1963 y adición nº 10.017/64 de 30 de julio de 1.964 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 Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª - Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, especialmente deriva-

306987

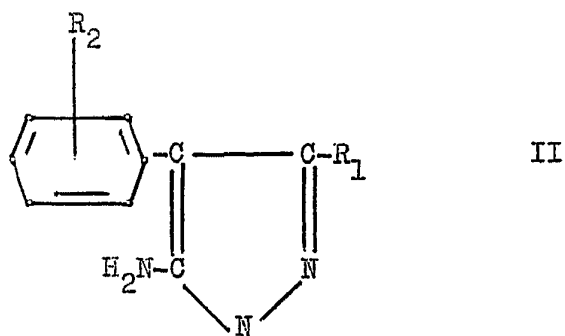
-12-

dos 5-hidrazino-pirazólicos de fórmula I,



en la que R_1 significa un radical alquilo inferior y R_2 significa un átomo de hidrógeno o átomo halógeno, caracterizado porque se diazota un derivado 5-amino-pirazólico de fórmula II,

5.



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y se reduce el compuesto de diazonio resultante con un agente de reducción para convertir el compuesto de diazonio en el correspondiente compuesto hidrazínico.

10.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reducción

306987

-13-



con cloruro de estaño (II) disuelto en ácido clorhídrico concentrado.

5. 3ª - Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

S A N D O Z, A.G.,

I. GOMEZ AGUIRRE Y MORENO