

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case SU 421/1+2.

317146

317146



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de compuestos triaza bicíclicos".

*Solicitante:* CIBA, Société Anonyme, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la obtención de compuestos pirazólicos bicíclicos, especialmente a aquellos de fórmulas Ia y Ib





butanoileno o 2-etil-1,3-propanoileno. Además el radical alquenileno inferior A significa por ej. un radical 1,2-etenileno, 1-propenileno-(1,2 ó -(1,3), 1-butenileno-(1,2) ó -(1,3), 2-butenileno-(2,3), 2-pentenileno -(2,4) ó 2-metil-1-butenileno-(1,3). Estos radicales pueden estar unidos por cualquiera de los átomos de carbono finales de la cadena con el átomo de nitrógeno.

- Un radical alifático  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es por ej.
10. un radical alquilo, especialmente un radical alquilo inferior, tal como por ej. un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo ó n-heptilo, así como un radical alquilo mas elevado, por ej. un radical n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo ó n-dodecilo, un radical alquenilo, tal como un radical de alquenilo inferior, por ej. un radical alilo,
15. un radical cicloalquilo o un radical cicloalquil-alquilo inferior con 3-8, preferentemente 5-6 átomos de carbono de anillo, por ej. un radical ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; un radical ciclopropil-metilo,
20. ciclopentil-metilo, 3-ciclopentil-propilo, ciclohexil-metilo, 2-ciclohexil-etilo o cicloheptil-metilo, un radical cicloalquenilo ó cicloalquenil-alquilo inferior cuyo ciclo contiene de 5 a 8 átomos de carbono y preferentemente de 5 a 6 átomos de carbono, por ej. un radical 1-ciclopenteno,
25. 1-ciclohexeno, 3-ciclohexeno, 1-ciclohepteno, 3-ciclohepteno ó 1-cicloocteno; un radical 1-ciclopentenil-metilo, 1-ciclohexenil-metilo ó 2-(3-ciclohexenil)-etilo, o un radical aralifático, especialmente un radical aril-alquilo inferior monocíclico, tal como
30. un radical bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo o un radi-



- cal fenil-alquilo inferior sustituido, así como un radical aril-alquilo inferior bicíclico, por ej. un radical 1-naftil-metilo, 2-naftil-metilo o el radical naftil-alquilo inferior sustituido, o un radical heterocíclico
5. alquilo inferior monocíclico en el que la parte heterocíclica tiene carácter aromático, especialmente un radical azacíclico-alquilo inferior monocíclico, en el que la parte azacíclica tiene carácter aromático, tal como por ej. un radical 2-piridil-metilo, 4-piridil-metilo o un
10. radical piridil-alquilo inferior sustituido.

Un radical aromático  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  es especialmente un radical arilo mono- ó bicíclico, por ej. un radical fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido, o un radical heterocíclico mono- o bicíclico de

15. carácter aromático, tal como un radical aza-, tia- u oxacíclico, por ej. un radical piridilo, tal como 2-, 3- ó 4-piridilo o piridilo sustituido, un radical tienilo, tal como 2-tienilo o tienilo sustituido, o un radical furilo, tal como 2-furilo o furilo sustituido.

20. Los radicales de arriba  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  pueden contener uno o varios sustituyentes iguales o distintos que pueden asumir cualquier posición adecuada para la sustitución. Tales sustituyentes son radicales de alquilo inferior, por ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, radicales hidroxilo, radicales hidroxilo esterizados, especialmente radicales de alcoxi inferior, por

25. ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi, radicales hidroxilo esterificados, especialmente átomos de halógeno, tales como átomos de fluor, cloro o bromo, radicales

30. de trifluormetilo, radicales de mercapto esterizado, es-



- pecialmente los radicales de alquilo inferior-mercapto, tales como metilmercapto o etilmercapto, radicales amino, tales como radicales amino terc., por ej. radicales de di-alquilo inferior-amino, tal como dimetilamino o dietilamino, o radicales de alquilenoimino con 4-7 átomos de carbono de anillo, tal como pirrolidino, piperidino o 1,6-hexilenoimino, o radicales de carboxi o carbo-alcoxi inferior, tales como los radicales carbo-metoxi o carboetoxi.
- 5.
10. Radicales alifáticos o aromáticos sustituidos  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  son especialmente los radicales hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como alquilo inferior-amino-alquilo inferior o alquilenoimino-alquilo inferior con un anillo de 4 a 7 átomos de carbono; en estos radicales está el sustituyente del átomo de nitrógeno, que lleva  $R_1$  o  $R_3$  separado por lo menos por 2 átomos de carbono. Otros radicales sustituidos son por ej. los radicales (alquilo inferior)-fenil-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-fenilo-alquilo inferior, (halógeno)-fenil-alquilo inferior, (trifluorometilo)-fenil-alquilo inferior, (alquilo inferior-mercapto)-fenil-alquilo inferior o (di-alquilo inferior-amino)-fenil-alquilo inferior, y especialmente los radicales (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (trifluorometilo)-fenilo, (alquilo inferior-mercapto)-fenilo ó (di-alquilo inferior-amino)-fenilo, así como los radicales (alquilo inferior)-piridilo.
- 15.
- 20.
- 25.
30. El radical  $R_2$  significa en primer lugar un resto alquilo inferior, un resto fenilo o fenilo sustituido y  $R_3$  es especialmente un radical fenilo, fenilo sustituido,



SEP 1954

piridilo o piridilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran por ej. efectos antiinflamatorios y por lo tanto se pueden emplear como medios antiinflamatorios, por ej. en lugar de los corticosteroides, tales como cortisona o hidrocortisona, para el tratamiento de las inflamaciones de los tejidos, tales como inflamaciones artríticas y similares.

5.

10.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear como materiales de partida o productos intermedios para la preparación de otros valiosos compuestos farmacéuticos.

15.

Especialmente valiosos son los compuestos de las fórmulas de arriba Ia y Ib, donde A significa un radical alquileo inferior o alcanoileno inferior, que separa el átomo de nitrógeno de la posición 4 del anillo pirazólico por 2 átomos de carbono, R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, cicloalquilo

20.

o cicloalquil-alquilo inferior con un anillo de 5 a 6 átomos de carbono, un radical aril-alquilo inferior monocíclico, un radical arilo monocíclico o un radical azacíclico monocíclico con propiedades aromáticas, R<sub>2</sub>

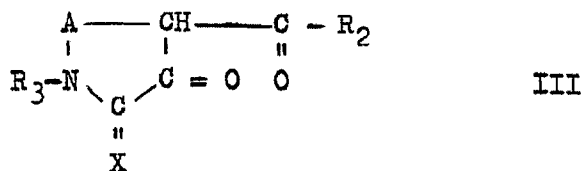
25.

significa hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical arilo monocíclico, R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical arilo monocíclico o un radical azacíclico monocíclico con propiedades aromáticas y X significa 2 átomos de hidrógeno o un radical oxo, o sus sales, así como los N-óxidos, las sales de los N-óxidos

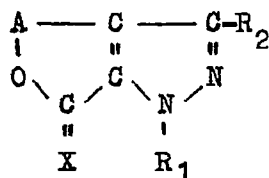
30.

o otros derivados de amonio cuaternario-alquilo



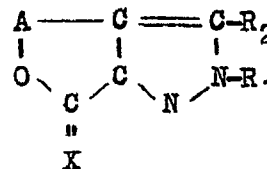


con un compuesto hidrazínico de fórmula  $\text{R}_1\text{-NH-NH}_2$ , ó  
 b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVa ó  
 IVb



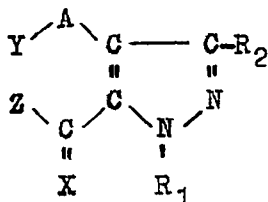
IVa

ó



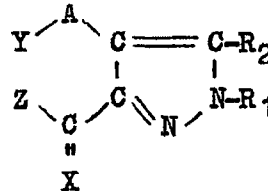
IVb

5. donde el átomo de oxígeno del anillo está ligado por lo menos con un radical carbonilo, con un compuesto de fórmula  $\text{R}_3\text{-NH}_2$ , ó  
 c) condensando intramolecularmente un compuesto de fórmula Va ó Vb



Va

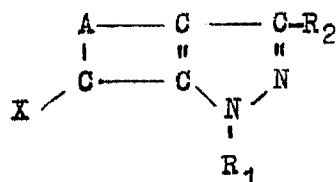
ó



Vb

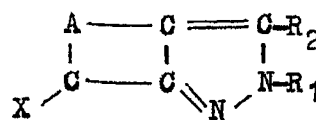


donde Y y Z significan radicales que reaccionan entre si bajo formación de un radical de fórmula  $R_3-N$ , 5  
 d) haciendo reaccionar la cetona de fórmula VIa ó VIb



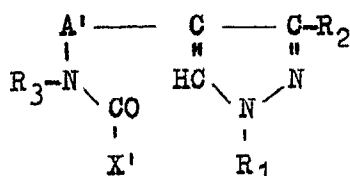
VIa

ó



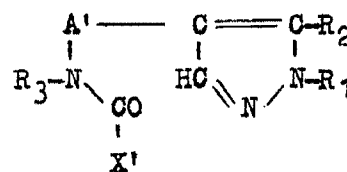
VIb

5. donde la agrupación de fórmula  $-A-C(=X)-$  contiene un radical carbonilo que está directamente adyacente a la posición 5 del anillo pirazólico o separada de él como máximo por un átomo de carbono, con un nitruro metálico en presencia de un ácido, o una oxima de una de estas cetonas o un éster del ácido sulfónico de la misma se
10. trata con un medio de transposición según Beckmann, ó  
 e) tratando un compuesto de fórmula VIIa ó VIIb



VIIa

ó



VIIb

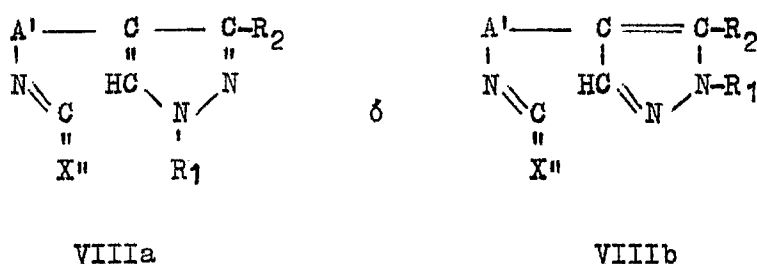
donde A' significa un radical alquileo inferior que separa el átomo de nitrógeno de la posición 4 del regto pirazólico por 2-3 átomos de carbono, y X' signifi



6 SEP 1954

ca un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical alcoxi inferior, con un medio de condensación y en el producto de condensación obtenido la doble unión C-N se retira por reducción, ó

5. f) tratando un compuesto de fórmula VIIIa ó VIIIb



- donde X'' significa 2 radicales de alquilo inferior, un radical oxo o un átomo de hidrógeno junto con un radical alquilo inferior, o un derivado amónico alifático cuaternario del mismo, con un medio ácido, y,
10. si se desea, en un compuesto obtenido un radical carbonilo o un radical A insaturado se sustituye por un radical metileno o bien un resto saturado, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido que contenga un átomo de nitrógeno de anillo sin sustituir éste último se sustituye por un radical alifático o aromático, y/o,
15. si se desea, el compuesto obtenido se transforma en un N-óxido o en un derivado de amonio cuaternario, y/o si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en
20. otra sal, y/o si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.



Los materiales de partida de fórmula III se pueden emplear también en forma de sus tautómeros.

- Los materiales de partida empleados en la condensación intramolecular (c) de fórmulas Va y Vb son especialmente aquellos en los cuales uno de los radicales Y y Z significa un radical R<sub>3</sub>-amino monosustituido y el otro un radical hidroxilo libre o modificado capaz de reacción; éste último es especialmente un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción, por ej. un radical hidroxilo esterificado con un ácido inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogénico, por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ó con un ácido sulfónico, especialmente un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcanosulfónico, por ej. el ácido metano-, etano- ó toluensulfónico.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un nitruro metálico es por ej. un nitruro alcalino, tal como el nitruro sódico; su reacción con el material de partida se efectúa en presencia de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico. Un medio de transposición según Beckmann es preferentemente un medio ácido, por ej. un ácido inorgánico u orgánico fuerte o un halógeno del mismo, por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido p-toluenosulfónico, trifluoruro de boro, pentacloruro de fósforo o cloruro del ácido bencenosulfónico.
- 20.
- 25.

- El medio de condensación empleado en la reacción (e) es especialmente uno de los medios de deshidratación que normalmente se emplean en síntesis según Bischler-Napieralski, tal como por ej. pentóxido de fósforo
- 30.



5. u oxiclорuro de fósforo. La ulterior eliminación de la doble unión C-N formada en el producto de condensación se efectúa por ej. mediante hidrogenación con hidrógeno catalíticamente activado, por ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de níquel, o mediante tratamiento con un medio de reducción hidruro adecuado, tal como borohidruro de metal alcalino, por ej. borohidruro sódico.

10. El reactivo ácido empleado en la reacción (f) es especialmente uno de los medios empleados en la síntesis de Pictet-Spengler, tal como hidrácido halogénico, por ej. ácido clorhídrico, o también se puede formar durante la reacción de una sal.

15. Los materiales finales del presente procedimiento se pueden transformar entre si según métodos conocidos. Así se puede por ej. en un compuesto obtenido con un radical carbonilo transformar este último mediante tratamiento con hidruro complejo de metal ligero, tal como un hidruro de aluminio-metal alcalino, por ej. hidruro de litio aluminio, en un radical metilénico; en un compuesto obtenido se puede transformar un resto insaturado A en un resto saturado mediante hidrogenación.

25. En un compuesto obtenido se puede sustituir el átomo de hidrógeno de un átomo de nitrógeno del anillo insustituido por un radical alifático, por ej. mediante tratamiento con un éster capaz de reacción de un alcohol alifático, especialmente un éster con un ácido inorgánico fuerte o un ácido sulfónico orgánico. Esteres ca

30. paces de reacción adecuados son por ej. los halogenuros de alquilo inferior, los halogenuros de arilo-alquilo



- inferior monocíclicos, los sulfatos de di-alquilo inferior, el ácido alcano inferior sulfónico, el éster alquilo inferior o el éster alquilo inferior del ácido bencenosulfónico. Esta reacción se efectúa preferentemente empleando el compuesto obtenido en forma de una sal metálica, especialmente de una sal de metal alcalino, por ej. una sal de litio o sodio. Estas últimas se obtienen tratando el compuesto N-insustituido con un medio formador de sal metálica adecuado, por ej. con un
5. hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o potásico. Se puede introducir igualmente un radical/<sup>metilo</sup>trata-
10. ndo el compuesto N-insustituido con formaldehído en presencia de un medio de reducción, por ej. ácido fórmico, o en presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, por ej. un catalizador de paladio. La introducción de un resto aromático se puede lograr empleando una sal arildiazónica, por ej. un halogenuro benceno-
15. diazónico, tal como cloruro o bromuro benceno, p-tolueno-, 4-metoxibenceno-, 4-fluorbenceno- ó 4-metoxi-3-metil-benceno-diazónicos, o mediante empleo de una amina, que se obtiene por ej. mediante tratamiento de o-bromo-clorobenceno, con litio.
- 20.

- Los N-óxidos de los compuestos de la presente invención se obtienen por ej. por reacción con un medio
25. N-oxidante, tal como agua oxigenada, ozono o ácido persulfúrico o especialmente un ácido percarboxílico o persulfónico, tal como el ácido peracético, perbenzoico, monoperftálico o p-tolueno-persulfónico. Para evitar una disociación oxidativa se debiera evitar en esta clase de
30. reacción un exceso de medio de oxidación y/o un aumento

317146



de la temperatura.

- Los derivados de amonio cuaternario se obtienen por ej. tratando los compuestos libres con un éster capaz de reacción de un alcohol, preferentemente de un alcohol alifático con un ácido fuerte, tal como por ej. con uno de los ésteres arriba mencionados. Un compuesto amónico cuaternario obtenido se puede transformar en otro, por ej. un compuesto amoniohidroxi cuaternario. Este último se obtiene por ej. mediante tratamiento de un halogenuro amónico cuaternario con óxido de plata o un sulfato amónico cuaternario con hidróxido de bario, o mediante tratamiento de una sal amónica cuaternaria con un intercambiador de hidroxianiones o mediante electrodiálisis.
- Los materiales finales se obtienen en forma libre o en forma de sus sales; las sales quedan asimismo incluidas dentro del margen de la presente invención. Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres, por ej. mediante tratamiento con un medio básico, tal como un hidróxido de metal, por ej. hidróxido sódico, potásico o cálcico, un carbonato de metal alcalino, por ej. carbonato o bicarbonato sódico o potásico, amoniaco o un intercambiador de hidroxianiones.
- Una sal obtenida se puede transformar también en otra sal, por ej. mediante tratamiento con un intercambiador de aniones adecuado. Además se puede tratar una sal con un ácido inorgánico con una sal de metal, por ej. sodio o bario o una sal de plata de un ácido en presencia de un diluyente adecuado, en el cual un compuesto inorgánico formado sea insoluble y de esta manera
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



se retira del medio de reacción.

- Un compuesto libre se puede transformar en una sal mediante tratamiento con un ácido o un intercambiador de aniones. Sales preferentes son las sales de adición de ácido con ácidos de aplicación farmacéutica, tales como ácidos inorgánicos, por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácidos fosfóricos, o ácidos orgánicos, por ej. ácido acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucurónico, benzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-acetoxi-benzoico, 4,4'-metileno-di-3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o naftalín-2-sulfónico. Otras sales de adición de ácido se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otras sales o para fines de limpieza así como para la identificación o caracterización. Las sales de adición de ácido que preferentemente sirven para la caracterización son las sales con ciertos ácidos inorgánicos, por ej. el ácido perclórico, fosforo-molíbdeno, fosforotungsténico, cloroplatínico o Reinacke, o con compuestos nitro orgánicos ácidos, por ej. ácido pícrico, picránico o flaviánico.

- Dada la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales se entenderán siempre que en relación con lo presente se mencionen las bases libres, también las sales correspondientes siempre que esto sea posible y sirvan a la finalidad.

317146



- Las mezclas obtenidas de compuestos isómeros se pueden separar en los distintos isómeros, por ej. debido a diferencias físico-químicas, tales como capacidades de solución distintas o puntos de ebullición distintos. Así se pueden por ej. las mezclas de isómeros o <sup>separar</sup> racematos/mediante cristalización fraccionada o destilación, si es necesario empleando un derivado, tal como una sal. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ej. mediante tratamiento con ácidos ópticamente activos, separación de las sales diastereoisómeras formadas y liberación de las bases de las sales obtenidas.
- 5.
- 10.

- Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, especialmente de aquellos que son inertes para los participantes en la reacción y son capaces de disolverlos, de catalizadores, medios de condensación y/o de un gas inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento y/o bajo presión atmosférica o presión aumentada.
- 15.
- 20.

- La invención comprende también aquellas modificaciones del presente procedimiento según las cuales se emplea como material de partida un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y las etapas que faltan se realizan con éste, o según las cuales los materiales de partida se forman durante la reacción o los participantes en la reacción se emplean en forma de derivados, por ej. de sus sales.
- 25.

- Las reacciones se efectúan preferentemente con aquellos materiales de partida que conducen a los pro-
- 30.

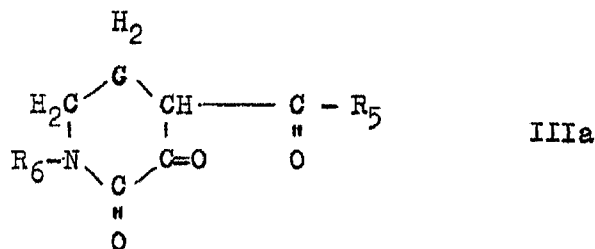
6 SEP



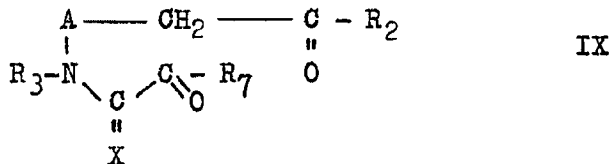
ductos finales mencionados especialmente más arriba.

La presente invención comprende asimismo nuevos materiales de partida, especialmente aquellos de fórmula III así como aquellos de las fórmulas IVa, IVb, VIa y VIb. Especialmente adecuados son aquellos de la fórmula IIIa

5.



donde  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  tienen el significado arriba indicado. Los compuestos de fórmula III se pueden obtener por ej. tratando un compuesto de fórmula IX



10

donde  $\text{R}_7$  significa un radical hidroxil eterizado, especialmente un radical alcoxi inferior, con un medio de condensación básico, tal como con un alcoholato de metal alcalino, por ej. metóxido, etóxido, n-butóxido o butóxido terc. sódico o potásico. Los productos inter-

15.

medios arriba mencionados se pueden obtener mediante reacción de una amina de fórmula  $\text{R}_3\text{-NH-A-CH}_2\text{-CO-R}_2$  con

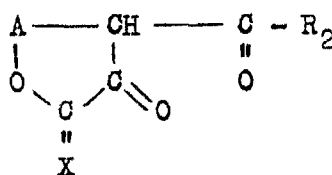


- 6 SEP 1947

un halogenuro de éster del ácido oxálico o un éster del ácido  $\alpha$ -monohalógeno-alcánico.

Los compuestos de fórmulas IVa y IVb se obtienen haciendo reaccionar las lactonas correspondientes o los anhídridos cíclicos de fórmula X

5.



- con una hidracina de fórmula  $\text{R}_1\text{-NH-NH}_2$  análogo al método a) o deshidrogenizando los correspondientes ácidos 4-(hidroxi-alquilo inferior)-pirazol-5-carboxílicos o 4-(carboxil-alquilo inferior)-5-hidroximetil-pirazoles, si es necesario a través de sus halogenuros de ácido.
10. Estos últimos se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de los materiales de partida de fórmula Va y Vb, por ej. esterificando en forma capaz de reacción el radical hidroxi-alquilo inferior y haciendo reaccionar los ésteres obtenidos, especialmente los halogenuros, con una amina de fórmula  $\text{R}_3\text{-NH}_2$ ; si se desea se puede esterificar un radical carboxílico libre antes de la reacción y un compuesto éster amínico se puede saponificar y un ácido transformar, según métodos conocidos, en su halogenuro. Además un radical carboxi del mencionado material de partida se puede transformar primeramente en el radical carbamílico de
- 15.
- 20.



- 6 SEP 1947

fórmula  $R_3-NHCO$  y después esterificar en forma capaz de reacción en el radical hidroxilo libre.

5. El material de partida de fórmulas VIa y VIb se puede obtener mediante tratamiento de las cetonas correspondientes con amina hidroxílica; las cetonas mismas se obtienen en forma análoga al procedimiento (a), si es necesario empleando compuestos con radicales oxo adecuadamente protegidos, por ej. cetalizados.

10. Los materiales de partida de fórmulas VIIa y VIIb se obtienen de los 4- $R_3$ -amino-alquilo inferior-pirazoles correspondientes mediante reacción con un halogenuro de alcanilo inferior, y aquellos de fórmula VIIIa y VIIIb mediante condensación de aquellos compuestos amínicos con alcanales inferiores o alcanones inferiores.

15. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos para aplicación enteral, tal como oral, o parenteral, que contengan el material farmacológicamente activo junto con un material vehículo orgánico o inorgánico, sólido o líquido de aplicación farmacéutica.

20. Para la obtención de estos preparados se emplean los materiales vehículo usuales que son adecuados para la fabricación de preparados de empleo farmacéutico, tal como por ej. agua, gelatina, azúcar, tal como lactosa, sucrosa o glucosa, fécula, por ej. fécula de trigo, fécula de centeno o de arroz, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, talco, aceites vegetales, etanol, alcohol estearílico, alcohol bencílico, goma, tragacanto, glicoles polialquílicos, glicol propilénico o cualquier otro material vehí
- 25.
- 30.

317146

- 20 -



- culo adecuado o mezclas de los mismos. Los preparados se presentan en forma sólida, por ej. como cápsulas, tabletas, grageas o supositorios, o en forma líquida, por ej. como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea pueden contener ulteriores materiales auxiliares, tal como por ej. medios de conservación, estabilización, humectación, emulsión, colorantes o edulcolorantes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos se preparan según métodos en si conocidos que son adecuados para la obtención de mezclas de aplicación farmacéutica y contienen, si se desea, ulteriores sustancias de aplicación fisiológica. Los compuestos de la presente invención se pueden mezclar también con aditivos a los piensos y de esta manera emplearse en forma de piensos, aditivos a los piensos o en forma de los preparados arriba mencionados en la medicina veterinaria.
- 5.
- 10.
- 15.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

20.

Ejemplo 1

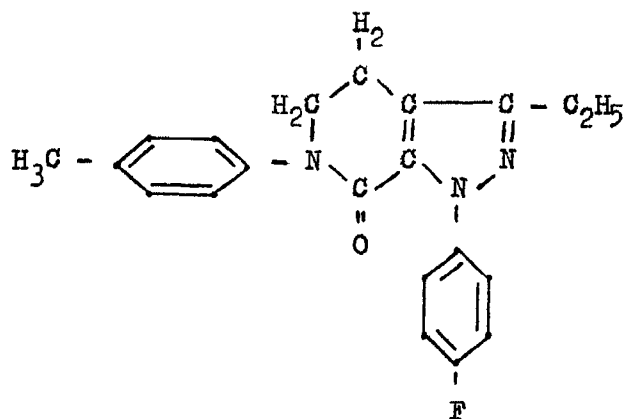
Una mezcla de 7,5 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina, 6 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina y 0,9 g de metóxido sódico en 400 ml de etanol absoluto se calienta al reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora hasta secar bajo presión reducida y el residuo aceitoso se disuelve en cloruro metilénico. La solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así un producto en

25.

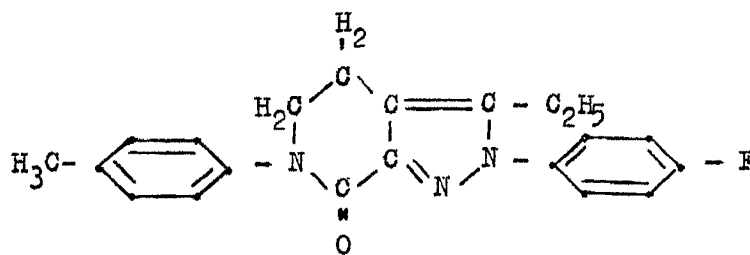
30.



- bruto sólido, marrón, que se lava con éter y se recristaliza en una mezcla de acetona u hexano empleando un preparado de carbón activo. El material sólido, ligeramente teñido de color ocre, así obtenido, funde a 178-185° y es una mezcla de 3-etil-1-(4-fluorfenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



- y 3-etil-2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [3,4-c] piridina de fórmula



10. Mediante ulterior recristalización se obtiene

317146 22 -



un material blancuzco que funde a 188-190° y representa nuevamente una mezcla de los dos componentes, pero en otra proporción. Este se analiza como sigue:

Calculado para  $C_{21}H_{20}FN_3O$  : C 72,18; H 6,06; N 12,03

5. Encontrado: C 72,42; H 5,83; N 11,84

El espectro de absorción infrarrojo (suspensión en aceite mineral) no muestra bandas NH y una fuerte absorción  $C=O$  ancha con centro en  $1670\text{ cm}^{-1}$  (rc disuelta), y el espectro de absorción ultravioleta (en metanol)

10. muestra  $\lambda_{\text{max}}$  en  $269\text{ m}\mu$  ( $\xi = 14,280$ ) y  $\lambda_{\text{min}}$  en  $235\text{ m}\mu$  ( $\xi = 12,120$ ).

El material de partida empleado en el ejemplo de arriba se obtiene como sigue:

15. A 6,6 g de virutas de magnesio se gotean, agitando, una solución de 30 g de bromuro etílico en unos 100 ml de éter anhidro, seguido de 30 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona en unos 1100 ml de éter anhidro. La adición de esta solución dura unos 45 minutos y durante tal adición se debe enfriar con hielo. La mezcla de reacción

20. se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se mezcla enfriando y agitando con un exceso de una solución acuosa diluida de cloruro amónico. La fase orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a un volumen pequeño. Dejando reposar bajo enfriamiento se obtiene el 1-(4-metil-fenil-amino)-4-hexanón deseado como precipitado, que recristalizado en éter funde a 85-87°.

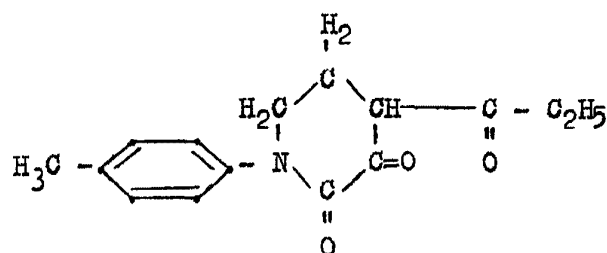
25. A una solución de 20 g de 1-(4-metil-fenil-amino)-4-hexanón en 150 ml de benceno anhidro se agrega lentamente, agitando y en una atmósfera de nitrógeno, una sus

30.



- pensión de 4,8 g de hidruro sódico (dispersión al 52,6 % en aceite mineral) en 150 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta durante 15 minutos bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente y gota a gota se mezcla bajo enfriamiento en un baño de hielo, con 13,3 g de éster etílico de cloruro oxalílico. Después de agitar durante 1/2 hora se agregan cuidadosamente enfriando 12 ml de etanol absoluto y después de otros 30 minutos se lava la mezcla de reacción con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
5. 10.

- El residuo aceitoso que contiene el 1-(4-etoxi-oxalil-N-4-metil-fenil-amino)-4-hexanon deseado se disuelve en unos 125 ml de etanol abs. y se mezcla con 5,3 g de metóxido sódico en 100 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 1 1/2 horas y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recibe en agua y se filtra; el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta un pH 6, precipitándose entonces la 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina de fórmula
15. 20.



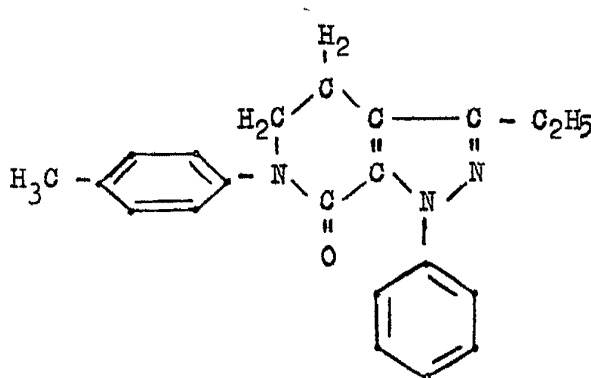
Una solución del producto en éter se decolora con un preparado de carbón activo; el producto deseado funde después de recrystalizar en una mezcla de éter



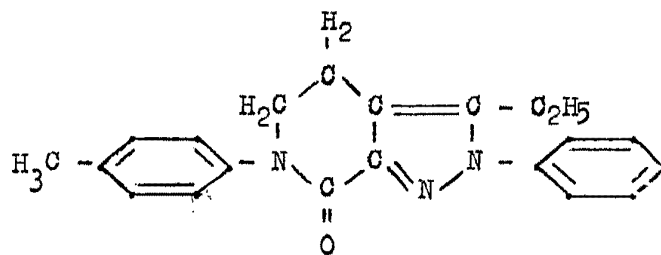
y pentano a 116-118°.

Ejemplo 2

- Una solución de 6 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina y 3 g de fenil-hidracina en 100 ml de etanol absoluto se hierve durante 22 horas bajo reflujo y después se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida y se obtiene un aceite marrón-naranja que se disuelve en cloruro metilénico. La solución orgánica se lava con 50 ml de una solución acuosa al 5 % de sosa caústica, seguido de 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta secar. El aceite naranja obtenido cristaliza en una mezcla de acetona y hexano y se obtiene un material sólido ligeramente teñido de ocre que es casi unitario y representa o bien la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-1-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c]piridina de fórmula



o la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-2-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [3,4-c]piridina de fórmula



El producto funde a 110-112° después de varias recristalizaciones en una mezcla de acetona y hexano. El análisis es el siguiente:

Calculado para  $C_{21}H_{21}N_3O$ : C 76,10; H 6,39; N 12,68

5. Encontrado: C 76,19; H 6,59; N 12,83

Su espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral) no muestra bandas NH y una fuerte absorción  $\text{>C=O}$  ancha con centro en  $1665\text{ cm}^{-1}$  (no disuelta) y su espectro de absorción ultravioleta (en metanol) muestra

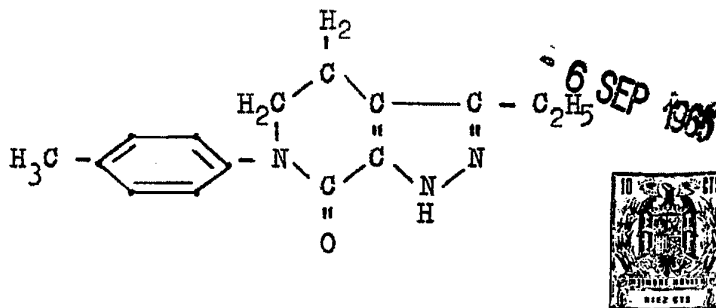
10.  $\lambda_{\text{max}}$  (escalón) en  $216\text{ m}\mu$  ( $\xi = 17,210$ ) y en  $270\text{ m}\mu$  ( $\xi = 13,450$ ) y  $\lambda_{\text{min}}$  en  $237\text{ m}\mu$  ( $\xi = 8,720$ ).

### Ejemplo 3

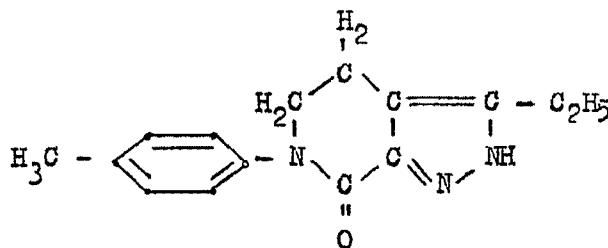
A 6 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina en 100 ml de etanol se agregan 0,85 g de hidracina anhidra al 95 %, y la mezcla de reacción se calienta durante 17 horas bajo reflujo. El etanol se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetona y hexano. Se obtiene así como producto en bruto o bien la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-piridino/3,4-c/ piridina de fórmula

20.

317146 - 26 -



o la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula

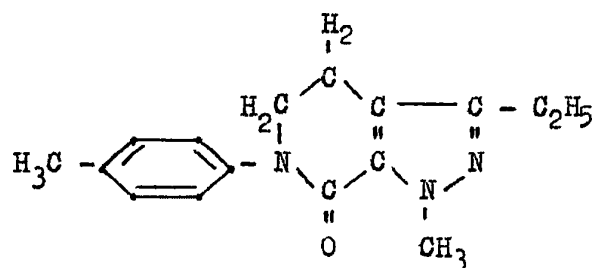


- Después de recristalizar varias veces en una mezcla de acetona y hexano se obtiene un producto blanco que funde a 177-179° y tiene el análisis siguiente:
5. Calculado para  $C_{15}H_{17}N_3O$ : C 70,56; H 6,71; N 16,46  
 Encontrado: C 70,30; H 6,75; N 16,22

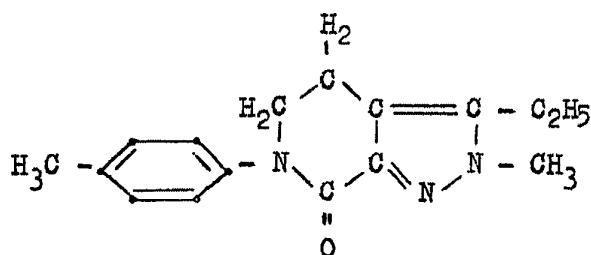
- Su espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral) muestra una pronunciada banda ancha NH con centro en 3182  $cm^{-1}$  y una fuerte absorción  $>C=O$  ancha en 1659  $cm^{-1}$  y su espectro de absorción ultravioleta (en metanol) muestra  $\lambda_{max}$  en 245-249  $m\mu$  ( $\xi = 9,840$ ) y  $\lambda_{min}$  en 236  $m\mu$  ( $\xi = 9,170$ ).
- 10.

Ejemplo 4

5. A una solución de 6 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina en 150 ml de etanol se agregan 1,22 g de hidracina metilica. La mezcla de reacción se hierve durante 24 horas bajo reflujo, el disolvente se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter y pentano. Se obtiene así o bien la 3-etil-1-metil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



10. o bien la 3-etil-2-metil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



o una mezcla de ambos compuestos. Después de recristalizar en una mezcla de acetona y hexano funde el producto a 188-190° y tiene el análisis siguiente:

317146

- 28 -

8 SEP



Calculado para  $C_{16}H_{19}H_3O$ : C 71,34; H 7,11; N 15,60

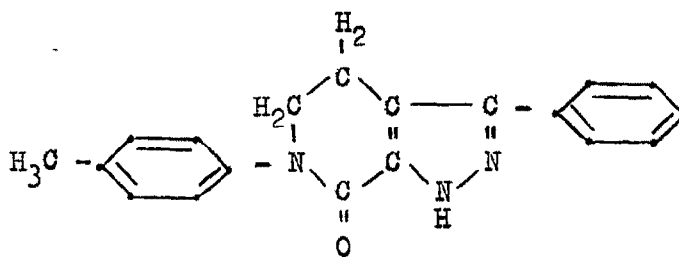
Encontrado: C 71,72; H 7,13; N 15,52

Se espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral) contiene una banda NH y una fuerte absorción

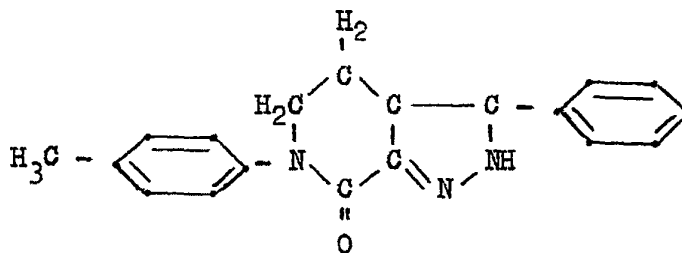
5.  $\text{C=O}$  ancha con centro en  $1672 \text{ cm}^{-1}$  y su espectro de absorción ultravioleta (en metanol) muestra  $\lambda_{\text{max}}$  en  $252-254 \text{ m}\mu$  ( $\xi = 10,640$ ) y  $\lambda_{\text{min}}$  en  $225 \text{ m}\mu$  ( $\xi = 9,660$ ).

Ejemplo 5

10. Una solución de 4 g de 4-benzoil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina en 75 ml de etanol se trata con 0,42 g de hidracina anhidro al 95 % y la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 22 horas. El disolvente se evapora y como producto en bruto se obtiene o bien la 6-(4-metil-fenil)-3-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula
- 15.



o bien la 6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula





6 oct 1922

Después de dos recristalizaciones en metanol funde el producto a  $280-282^{\circ}$  y tiene el análisis siguiente:

- Calculado para  $C_{19}H_{17}N_3O$  : C 75,22; H 5,65; N 13,85  
 5. Encontrado : C 75,05; H 5,91; N 13,69

- Su espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral) contiene una destacada banda NH fuerte con centro en  $3174\text{ cm}^{-1}$  y una fuerte banda  $\text{C}=\text{O}$  ancha en  $1659\text{ cm}^{-1}$  y su espectro de absorción ultravioleta (en metanol) muestra  $\lambda_{\text{max}}$  en  $232\text{ m}\mu$  (escalón) ( $\xi = 21,330$ ) y en  $248\text{ m}\mu$  ( $\xi = 22,290$ ) y  $\lambda_{\text{min}}$  en  $222\text{ m}\mu$  ( $\xi = 19,820$ ).
- 10.

El material de partida empleado en el ejemplo de arriba se obtiene como sigue:

- A un reactivo de Grignard formado de 55 g de bromobenceno y 8,4 g de virutas de magnesio en 750 ml de éter anhidro se gotean 30 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona en 250 ml de éter. Después de agitar durante 24 horas se trata la mezcla de reacción con 400 ml de una solución acuosa diluida de cloruro amónico, que se agrega gota a gota y agitando. La fase orgánica se separa, se lava con solución acuosa diluida de cloruro amónico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta secar. Se obtiene así la  $\gamma$ -(4-metil-fenil-amino)-butirofenona que, después de recristalizar en éter funde a  $105-107^{\circ}$ .
- 15.
- 20.

- A una solución de 10 g de  $\gamma$ -(4-metil-fenil-amino)-butirofenona en unos 100 ml de benceno seco se agregan 1,95 g de una dispersión al 52,8 % de hidruro sódico en aceite mineral como suspensión en 100 ml de benceno seco bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta durante 15 minutos al re-
- 25.
- 30.

317146

- 30 -

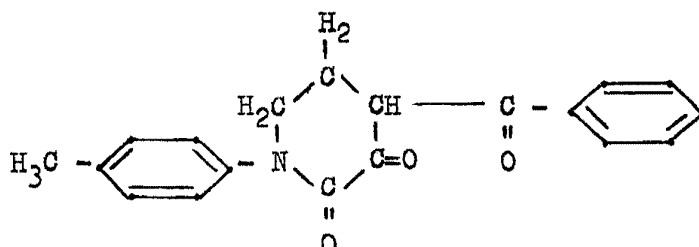


flujo, se enfría y agitando y enfriando en un baño de hielo se trata con 5,5 g de éster etílico de cloruro oxalílico.

5. Después de agitar durante 1/2 hora se agregan algunos ml de etanol absoluto bajo enfriamiento y después de otros 15 minutos se trata la mezcla de reacción con un exceso de agua.

10. La solución orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora y se obtiene la  $\gamma$ -(N-etoxi-oxalil-N-4-metil-fenil-amino)-butirofenona como aceite rojo viscoso.

15. El producto de arriba se disuelve en 150 ml de etanol absoluto, se trata con 2,2 g de metóxido sódico y se hierve durante 1 1/2 horas bajo reflujo. El etanol se evapora y el residuo se trata con agua y se filtra. El filtrado se acidifica con solución diluida de ácido clorhídrico hasta un pH 6; la solución turbia amarilla obtenida se extrae con cloruro metilénico y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.
20. La 4-benzoil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina obtenida de fórmula



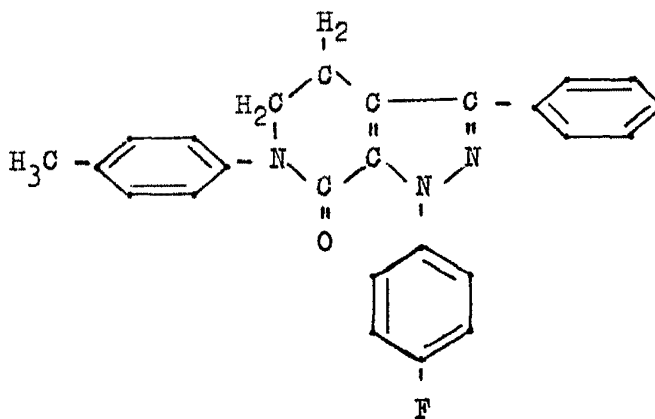
se recristaliza en una mezcla de éter y pentano bajo

tratamiento con un preparado de carbón activo y funde a 129-131°.

Ejemplo 6

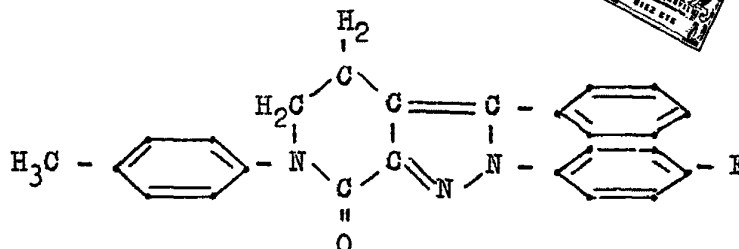


- A 6 g de 4-benzoil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina en 100 ml de etanol se agrega una suspensión de 3,24 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 50 ml de etanol, seguido de una solución de 1,05 g de metóxido sódico en 50 ml de etanol. La mezcla de reacción se hierve bajo reflujo durante 24 horas y después se evapora hasta secar. El producto en bruto se lava 2 veces con una solución acuosa al 2 % de sosa caústica y después se deja reposar durante algunos minutos en 250 ml de éter. Se obtiene así un material sólido rojo rosado que se recristaliza en etanol (bajo empleo de un preparado de carbón activo) y de éster etílico del ácido acético. El producto limpiado es o bien la 1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-3-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]pirimidina de fórmula



- o bien la 2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

de fórmula



El producto funde a 228-229° y tiene el análisis siguiente:

Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O : C 75,54; H 5,08; N 10,58

5. Encontrado : C 75,24; H 5,05; N 10,65

Su espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral) contiene una fuerte banda C=O exacta en 1692 cm<sup>-1</sup> y su espectro de absorción ultravioleta ( en metanol) muestra λ<sub>max</sub> en 234 m μ (escalón; ξ =22,710) y en 273 m μ ( ξ = 18,770) y λ<sub>min</sub> en 254 m μ ( ξ = 17,130).

10.

Ejemplo 7

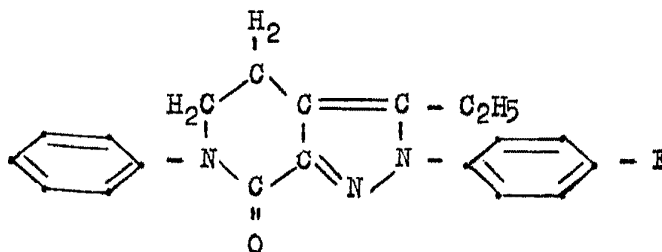
Una solución de 8 g de 2,3-dioxo-1-fenil-4-propionil-piperidina en 120 ml de etanol se reune con una suspensión de 5,9 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 80 ml de etanol y se trata con 0,892 g de metóxido sódico en 60 ml de etanol. La mezcla se hierve entonces durante 24 horas en atmósfera anhidra al reflujo; durante este tiempo se mantiene turbia la mezcla de reacción. Se filtra en caliente obteniéndose una reducida cantidad, sobre el filtro, de material sólido soluble en agua. El filtrado claro se evapora bajo

15.

20.

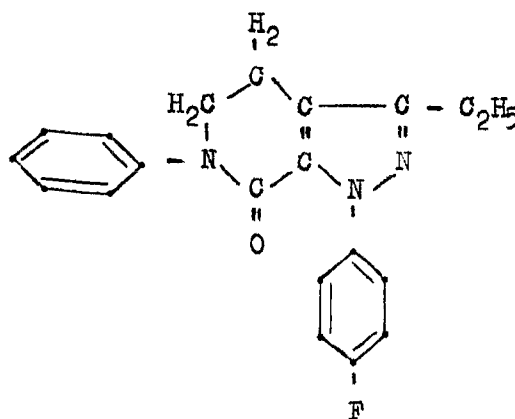


- presión reducida y se obtiene un aceite marrón naranja que se disuelve en unos 50 ml de cloruro metilénico. La solución se lava dos veces con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico, se seca y se evapora. Al residuo aceitoso, teñido de naranja, se le vierte un exceso de éter; el aceite insoluble cristaliza al frotar y se filtra. Después de recrystalizar dos veces en acetona funde la 3-etil-2-(4-fluor-fenil)-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina cristalina, blanca, de fórmula
- 5.
- 10.



que funde a 208-210°.

La 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula





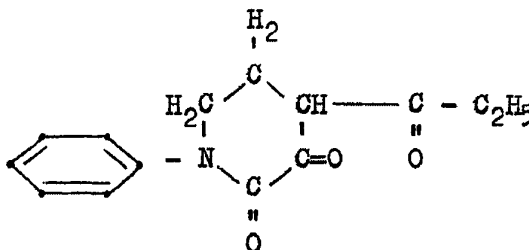
se obtiene mediante evaporación de la lejía madre eterea, solución del material semisólido en ciclohexano y decoloración y concentración de la solución; enfriando se precipita un polvo blanco y este se recristaliza una vez en 5. éter. El producto cristalino ligeramente teñido de amarillo funde a 106,5-108°.

El material de partida se obtiene como sigue:

A una mezcla de 23 g de 1-fenilamino-4-hexanona, 300 ml de benceno y 240 ml de una solución acuosa 1N de 10. sosa caústica se gotea agitando una solución de 24,5 g de éster etílico de cloruro oxalílico en 50 ml de benceno. La mezcla de reacción se calienta; se sigue agitando durante otras 2 horas.

La solución bencénica se separa, se seca y se 15. evapora y se obtiene la 1-(N-etoxi-oxalil-N-fenil-amino)-4-hexanona como aceite marrón rojizo.

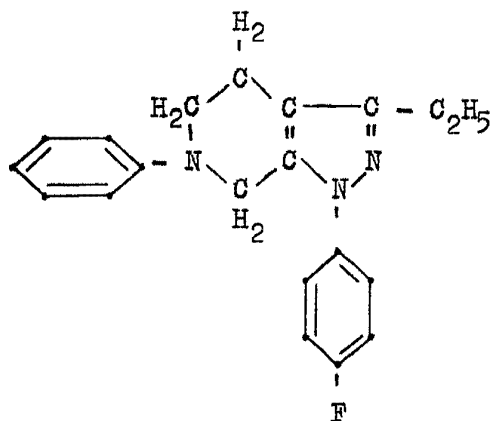
Este aceite se disuelve en 125 ml de etanol anhidro y se reúne con una solución de 6,5 g de metóxido sódico en 60 ml de etanol. La mezcla se hierve bajo reflujo en una atmósfera seca durante 2 1/2 horas y se evapora 20. bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua, la solución se filtra y el filtrado se acidifica con solución de ácido clorhídrico diluido hasta un pH aproximado de 5. El precipitado de color crema obtenido se filtra y se disuelve en cloruro metilénico; la solución se 25. seca y se evapora. Mediante adición de hexano el residuo y enfriando se obtiene la 2,3-dioxo-1-fenil-4-propionil-piperidina de fórmula



que cristaliza en agujas ligeras blancas y funde a 144  
146°.

#### Ejemplo 8

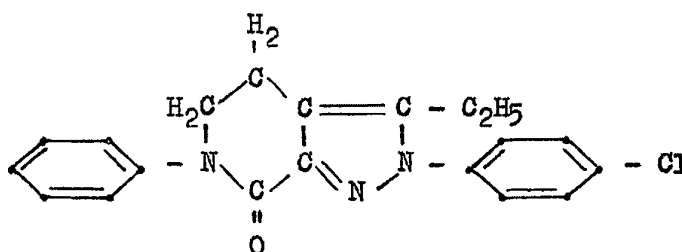
- A una suspensión de 0,69 g de hidruro de litio-
5. -aluminio en 60 ml de éter anhidro se agrega en porcio-  
nes 1 g de 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-fenil-7-oxo-4,5,6,  
7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina bajo agitación.  
Efectuada la adición se agita la mezcla a temperatura am  
biente durante 10 minutos. El disolvente se destila en-
  10. tonces bajo sustitución por 75 ml de tolueno anhidro.  
Después de haber subido la temperatura a 107° se hierve  
la mezcla durante 3 horas bajo reflujo y después se deja  
reposar durante la noche bajo enfriamiento. Se agregan  
entonces cuidadosamente y agitando pequeños trozos de hie
  15. lo; la capa toluénica se filtra, el material sólido se  
extrae 2 veces con cloruro metilénico y las soluciones  
cloruro metilénicas y toluénicas reunidas se secan y se  
evaporan. El residuo aceitoso amarillo se disuelve en  
pentano, la solución se concentra y enfriando se obtiene
  20. la 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-  
1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



que precipita en forma de agujas blancas y funde a 93-95°.

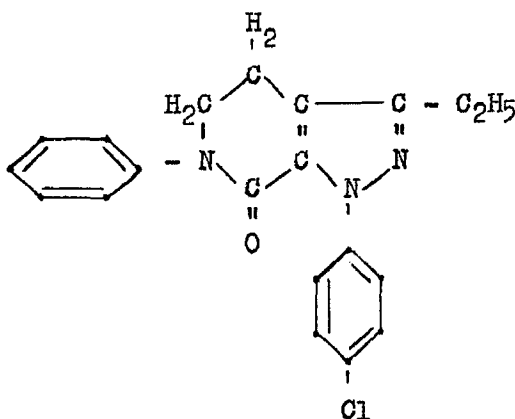
Ejemplo 9

5. Una mezcla de 6 g de 2,3-dioxo-1-fenil-4-propionil-piperidina en 125 ml de etanol y 4,44 g de hidrocloreuro de 4-cloro-fenil-hidracina en 50 ml de etanol se trata con 0,672 g de metóxido sódico en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se elabora como en el ejemplo 7 y se obtiene la 2-(4-cloro-fenil)-3-etil-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina insoluble en éter de fórmula
- 10.





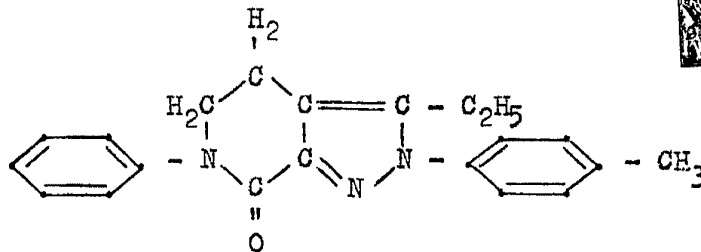
que después de recristalizar en acetona funde a 166-167°. De la lejía madre etérea evaporada se obtiene la 1-(4-cloro-fenil)-3-etil-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



5. que se recristaliza en éter y se transforma en su hidrobromuro; la sal se filtra y se transforma en la base libre. Esta última funde después de recristalizar en éter a 121-122°.

Ejemplo 10

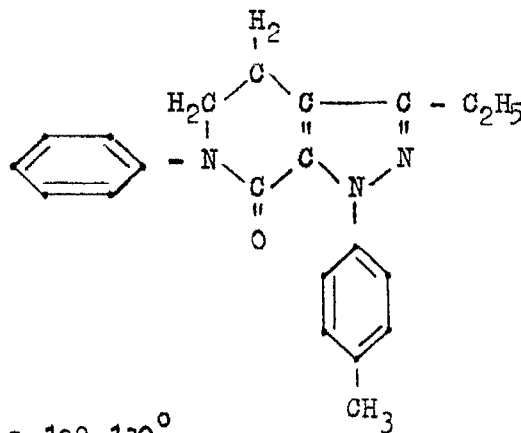
10. Una mezcla de 4 g de 2,3-dioxo-1-fenil-4-propionil-piperidina en 100 ml de etanol, 2,6 g de hidrocloreuro de 4-metil-fenil-hidracina en 60 ml de etanol y 0,448 g de metóxido sódico en 15 ml de etanol se elabora como quedó descrito en el ejemplo 7 y se obtiene primeramente
15. de la solución etérea la 3-etil-2-(4-metil-fenil)-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



que después de recrystalizar en acetona funde a 164-165°.

La 3-etil-1-(4-metil-fenil)-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de las lejías madre etéricas se recrystaliza primeramente en éter, después en ciclohexano y nuevamente en éter y el producto de fórmula

5.



funde a 128-130°.

Ejemplo 11

10. A una solución de 10 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina en 300 ml de etanol absoluto se agrega una suspensión de 8 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 100 ml de etanol y la mezcla se mezcla con 1,2 g de metóxido sódico en 100 ml de eta-



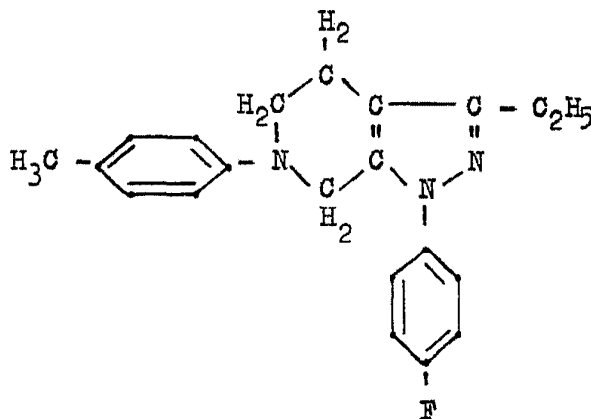
- nol. La mezcla de reacción se hierve durante 17 horas bajo reflujo; una reducida cantidad de un material de color marrón se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtiene así un residuo viscoso oscuro que se disuelve en 300 ml de cloruro metilénico.
5. La solución orgánica se lava una vez con agua y dos veces con porciones de 150 ml de solución acuosa al 2 % de sosa caústica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra. Al residuo se agregan 200 ml de éter, la mezcla se deja reposar/una hora y el residuo insoluble en éter se filtra; éste último se vuelve a dejar reposar aún 2 veces bajo éter nuevo. El residuo sólido se trata dos veces con éter hirviendo y se filtra; se obtiene un material marrón que funde a 175-185°.
10. Este se recristaliza dos veces en acetona empleándose una vez un preparado de carbón activo, y se obtiene un producto cristalino blanco con un doble punto de fusión en 188-190° y 199-201°; este se identifica como la 3-etil-2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina.
15. Las lejías madre etéreas obtenidas del procedimiento de arriba se reúnen y se concentran; se obtiene un material sólido viscoso que se extrae con ciclohexano hirviendo. La solución se decolora y se concentra; después de dejar reposar durante la noche se obtiene un precipitado cristalino amarillo que funde a 130-140° y se disuelve en éter. La solución se vuelve a decolorar y se trata con ácido bromhídrico gaseoso hasta que termina la formación de la precipitación. Se separa por filtración una sal marrón y se disuelve en cloruro meti
- 20.
- 25.
- 30.



- lénico; la solución se lava 2 veces con solución acuosa al 5 % de sosa cáustica, se seca y se concentra. El residuo sólido se recristaliza dos veces en éter y se obtiene la 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina que en forma de agujas blancas funde a 145-147°.
- 5.

Ejemplo 12

- 1,05 g de 3-etil-1-(4-fluorfenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina se reducen como quedó descrito en el ejemplo 8 con 0,68 g de hidruro de litio-aluminio en 50 ml de éter. La 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula
- 10.



se recristaliza en pentano y funde a 90-93°.

15. Ejemplo 13

A una solución de 8 g de 1-(4-metil-fenil)-2,3-dioxo-4-propionil-piperidina en 200 ml de etanol se agregan agitando 3,3 g de hidracina fenflica; la mezcla de reacción se hierve bajo reflujo durante aprox. 24



horas y después se filtra. El filtrado se evapora hasta secar, el residuo se disuelve en cloruro metilénico y la solución se lava con agua y una solución acuosa al 2 % de hidróxido sódico, se seca y se concentra. El residuo se lava con éter y el material insoluble se recristaliza en acetona. Se obtiene así la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina, que funde a 193-195°.

5.

El 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina que se obtiene de las soluciones etéricas se recristaliza de una mezcla de éter y pentano, ciclohexano y nuevamente es la mezcla éter-pentano, y funde a 123,5-125,5°. Este compuesto es más puro que el producto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 2.

10.

15.

Ejemplo 14

A una solución de 3,1 g de 4-acetil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina en 100 ml de etanol se agrega una suspensión de 2,46 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 50 ml de etanol y una solución de 0,38 g de metóxido sódico en 10 ml de etanol. La mezcla se hierve al reflujo durante 19 horas y se evapora bajo presión reducida; el residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava una vez con agua y 2 veces con una solución acuosa al 2 % de hidróxido sódico, se seca y se evapora. El residuo se lava varias veces con éter hirviendo y el residuo insoluble se recristaliza en acetona bajo empleo de un preparado de carbón activo. Se obtiene así la 2-(4-fluor-fenil)-3-metil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]

20.

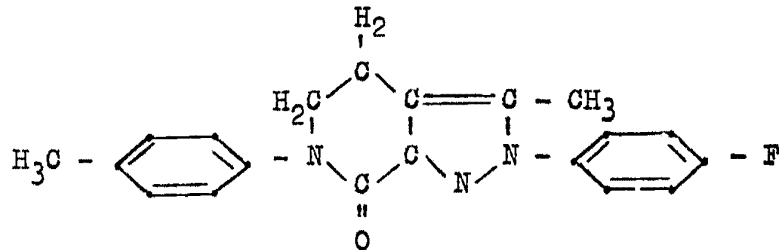
25.

30.

317146



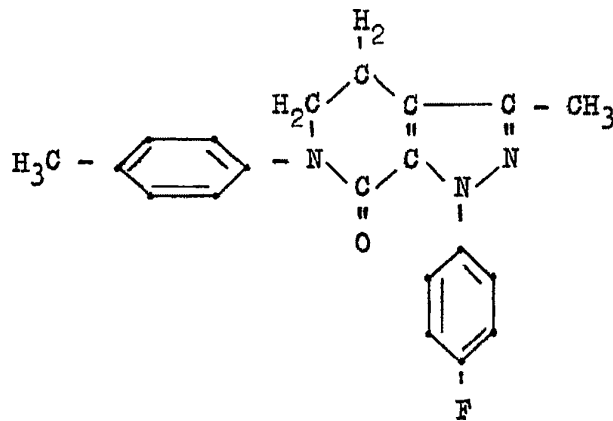
piridina de fórmula



que funde a 239-240,5°.

5.

Los extractos de éter reunidos se decoloran con un preparado de carbón activo y se evapora, y el residuo se extrae con ciclohexano hirviendo. Las soluciones se concentran y se enfrían, con lo que se precipita la 1-(4-fluor-fenil)-3-metil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



10.

Esta funde, después de recristalizar en éter, a 164-165°.



El material de partida se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 42,6 g de yoduro metálico, 150 ml de éter anhidro y 7,3 g de virutas de magnesio se agitan a temperatura ambiente hasta que todo el magnesio haya reaccionado. A este reactivo de Grignard se agrega, en el periodo de 20 minutos, una solución de 26,25 g de 1-(4-metil-fenil)-2-pirrolidinona en 1000 ml de éter y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
10. durante el fin de semana. 500 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro amónico se agregan lentamente y enfriando y terminada la descomposición se separa la capa éterica, se lava una vez con agua, se seca y se concentra. Enfriando se separan cristales blancos del p.f.
15. 63-75° y la lejía madre concentrada de una cantidad ulterior de material cristalino que funde a 56-75°.

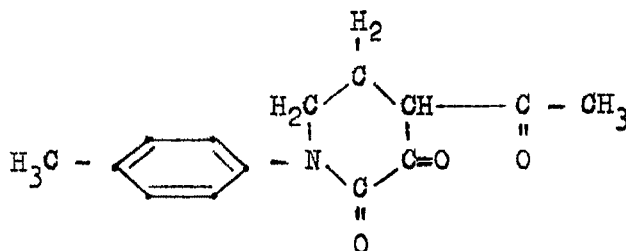
20. Los materiales sólidos reunidos se limpian disolviendo en una solución el 2 % de ácido acético y precipitando con una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico. La 1-(4-metil-fenil-amino)-4-pentanona funde a 86-88° después de recristalizar en éter.

25. Una solución de 11,5 g de este material en 25 ml de benceno se mezcla con una suspensión de 2,72 g de hidruro sódico en 50 ml de benceno y la mezcla de reacción se hierve al reflujo agitando durante 15 minutos. Después de enfriar en un baño de hielo se vierte una solución de 8,2 g de éster etílico del cloruro oxalílico en 20 ml de benceno enfriando y agitando durante un periodo de 40 minutos; la mezcla se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se mezcla entonces gota a
- 30.

317146



- gota con 7,5 ml de etanol bajo enfriamiento y se diluye con 50 ml de agua. Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae 2 veces con benceno. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se evaporan bajo presión reducida. El aceite rojo obtenido se disuelve en 100 ml de etanol y a la solución se agregan 3,24 g de metóxido sódico en 50 ml de etanol. La mezcla de reacción se hierve durante 2 horas bajo reflujo y se concentra bajo presión reducida. El residuo se trata con agua, la mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido a un pH de 5. El material sólido color naranja se filtra, se seca y se recristaliza en ciclohexano; se obtiene así la 4-acetil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina de fórmula

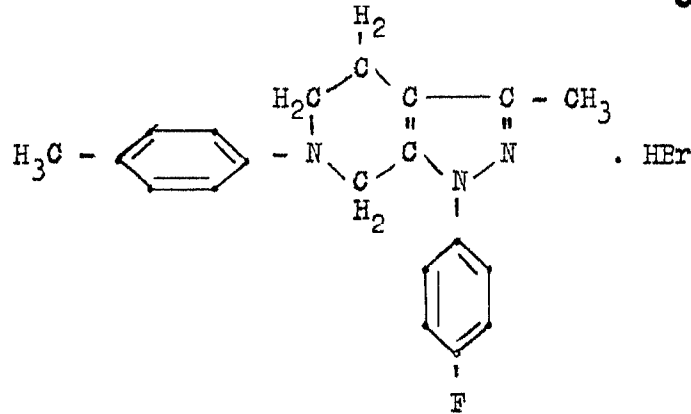


15. que funde a 132-134°.

Ejemplo 15

- 1 g de 1-(4-fluor-fenil)-3-metil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piperidina se reduce como quedó descrito en el ejemplo 8 con 0,68 g de hidruro de litio-aluminio en 50 ml de éter. El aceite obtenido no se puede hacer cristalizar; se re

cibe en éter y se trata con una solución isopropanólica de ácido bromhídrico. El hidrobromuro de la 1-(4-fluor-fenil)-3-metil-6-(4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



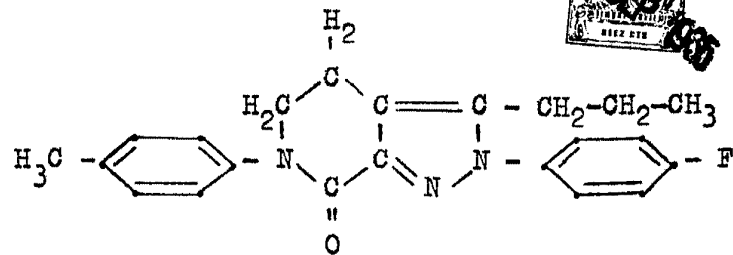
5. se precipita, se filtra y se recristaliza en una mezcla de metanol y éter y después en isopropanol, p.f. 230-232°.

Ejemplo 16

- Una mezcla de 10 g de 4-(n-butiril)-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina en 175 ml de etanol se hace reaccionar después de mezclar con 1 g de metóxido sódico en 50 ml de etanol con 6 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se elabora como quedó descrito en el ejemplo 11 y se obtiene la 2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula
- 10.
- 15.

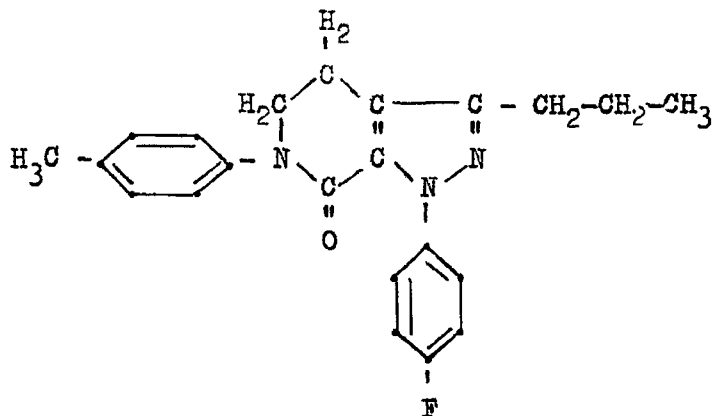
317146

- 46 -



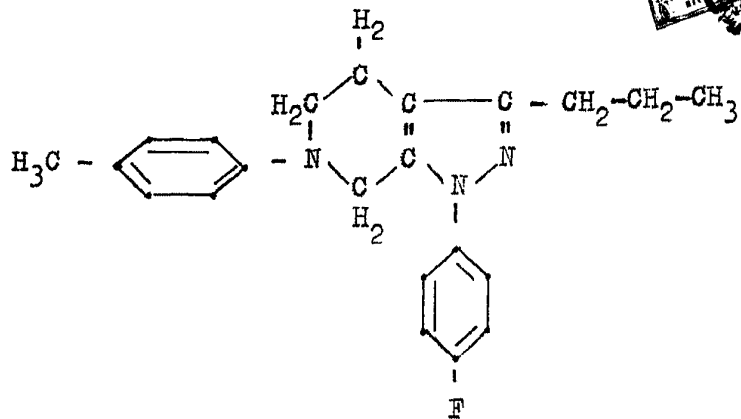
que después de recristalizar en acetona funde a 196-198°.

De las soluciones etéricas se obtiene la 1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



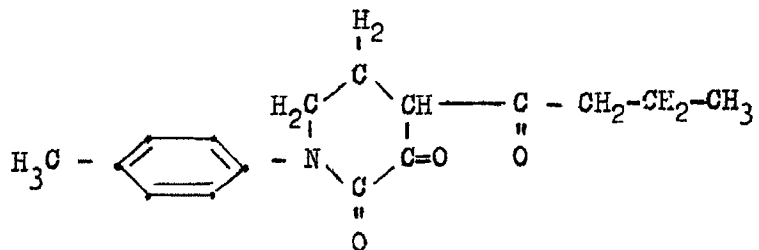
5. que después de cristalizar en éter funde a 105-106,5°.

Este último compuesto se reduce como se describe en el ejemplo 8 a la 1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-3-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



y funde después de recrystalizar en pentano a 121-123°.

La 4-n-butiril-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina de fórmula



5. se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 substituyendo el bromuro etílico por un halogenuro n-butílico, tal como el cloruro o el bromuro.

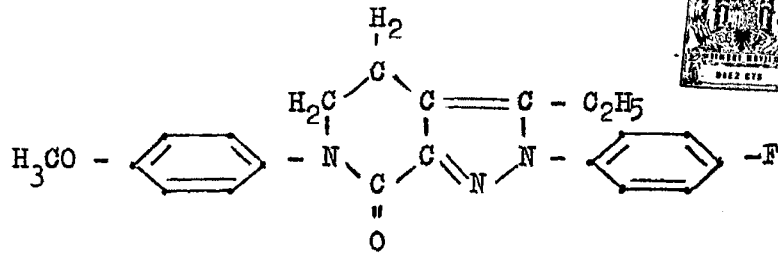
#### Ejemplo 17

10. Las mezclas de 3 g de 2,3-dioxo-1-(4-metoxi-fenil)-4-propionil-piperidina en 25 ml de etanol, 1,95 g de hidrocioruro de 4-fluor-fenil-hidracina en 30 ml de etanol y 0,324 g de metóxido sódico en 30 ml de etanol se reúnen en esta secuencia y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 7. Se obtiene como material

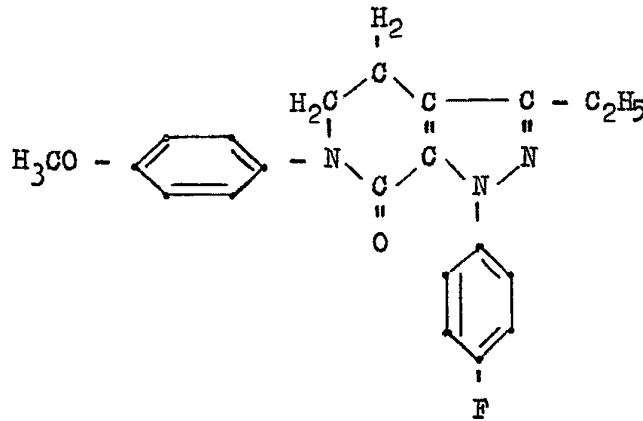
317146

- 48 -

insoluble en éter la 3-etil-2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula

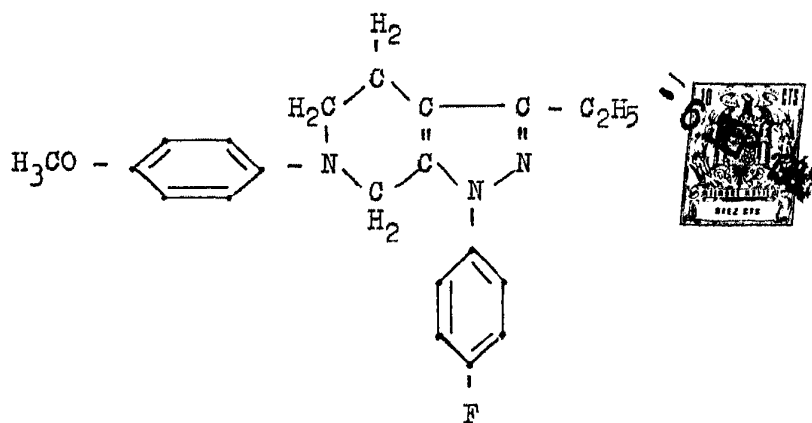


5 . que después de recristalizar en acetona funde a 184-186° y como material insoluble en éter la 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



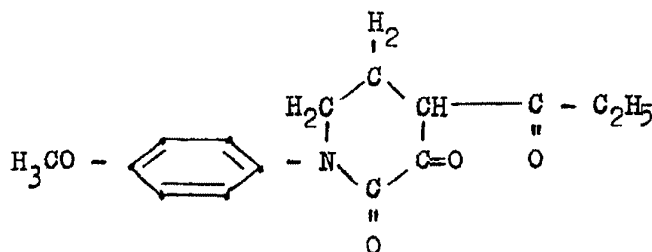
que después de recristalizar en éter funde a 133-134°.

10. 0,5 g de este último compuesto se trata con 0,31 g de hidruro de litio-aluminio en 30 ml de éter y se obtiene la 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



que después de recristalizar en pentano funde a 97-99°.

La 2,3-dioxo-1-(4-metoxi-fenil)-4-propionil-piperidina de fórmula



se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 substituyendo la 1-(4-metil-fenil)-piperidina-2-ona por la 1-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-ona:

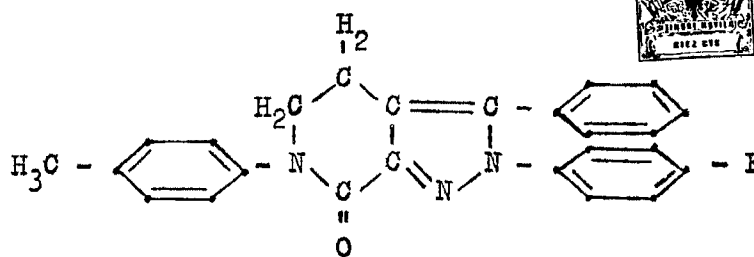
5.

Ejemplo 18

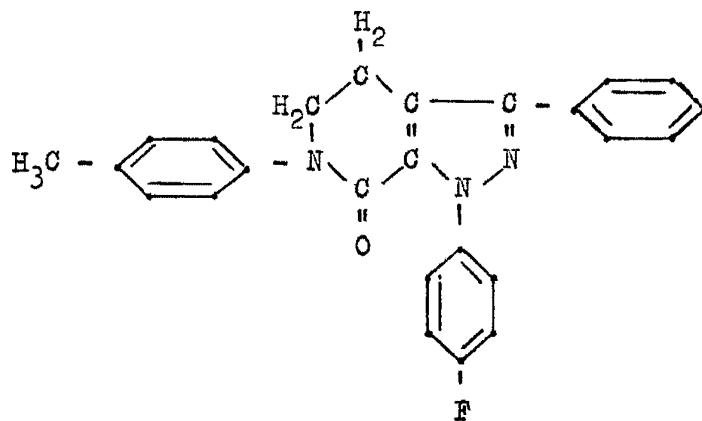
10.

La mezcla de 6 g de 4-benzoil-2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-piperidina en 100 ml de etanol, 3,24 g de hidrocloreuro de 4-fluor-fenil-hidracina en 75 ml de etanol y 1,08 g de metóxido sódico en 25 ml de etanol se elabora

como se describe en el ejemplo 11 y se obtiene el producto insoluble en éter, la 2-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



5. que después de recristalizar en acetona funde a 227-229°; de las lejías madre se obtiene la 1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



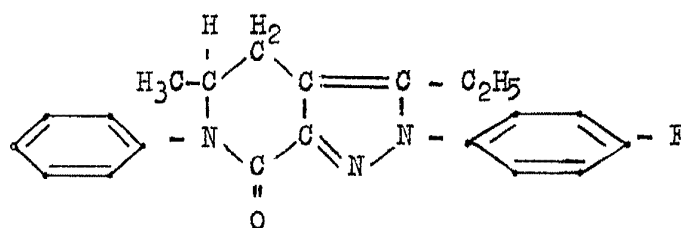
Ejemplo 19

10. La solución de 3,2 g de 2,3-dioxo-6-metil-1-fenil-4-propionil-piperidina en 25 ml de etanol se reúne con una suspensión de 2,15 g de hidrócloruro de 4-fluor-fenil-hidracina en 25 ml de etanol y se mezcla con una



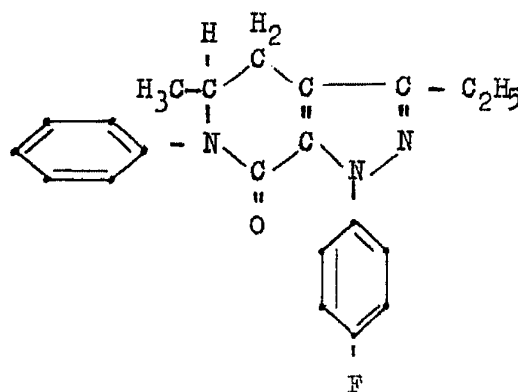
solución de 0,35 g de metóxido sódico en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se elabora como quedó descrito en el ejemplo 11 y se obtiene la fracción insoluble en éter, la 3-etil-2-(4-fluor-fenil)-5-metil-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula

5.



que después de recrystalizar en acetona funde a 205-206°, y como fracción soluble en éter la 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-5-metil-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula

10.



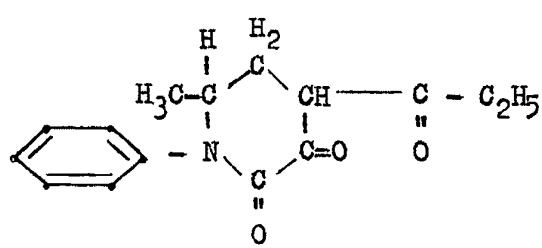
que funde a 117-119° después de recrystalizar en hexano.

El material de partida se obtiene como sigue:



5. Una mezcla de 50 g de  $\gamma$ -valerolactona, 50 g de anilina y 20 g de hidrocloreuro de anilina se calienta lentamente a 210° y durante una hora se mantiene a esta temperatura. Después de enfriar se lava primeramente con agua y después con 3 porciones de 100 ml de solución acuosa al 2 % de ácido acético, se diluye con cloruro metilénico, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza de éter bajo decoloración y se obtiene la 2-metil-1-fenil-pirrolidin-5-ona, que funde a 55-57°.

10. Una solución de 20 g de este producto en 250 ml de éter se trata con bromuro de etilo-magnesio (que se ha obtenido mediante reacción de 24,8 g de bromuro etílico y 5,48 g de magnesio en 100 ml de éter) y se obtiene la 2-fenilamino-5-n-heptanona. Una solución de 18 g de este producto en 150 ml de benceno se trata con 12,9 g de éster etílico del cloruro oxalílico en presencia de 26 g de carbonato potásico. El producto de reacción se mezcla entonces 5,1 g de metóxido sódico en 120 ml de etanol y se obtiene la 2,3-dioxo-6-metil-1-fenil-4-propionil-piperidina de fórmula

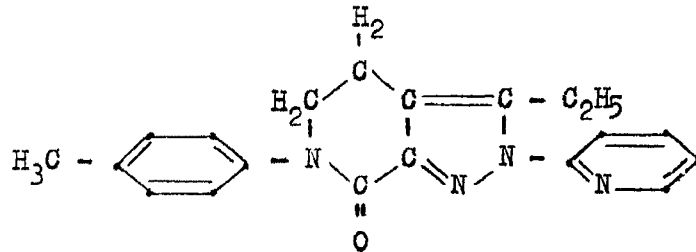


que después de recristalizar en éter funde a 141-143°.

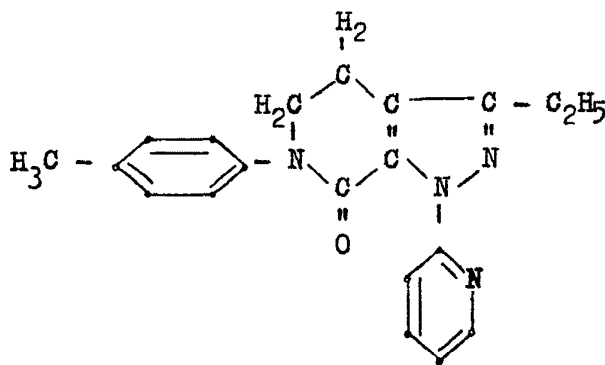


Ejemplo 20

5. Una solución de 1,5 g de 2,3-dioxo-1-(4-metil-fenil)-4-propionil-piperidina en 15 ml de etanol se mezcla con 0,7 g de 2-hidracin-piridina recién cristalizada y decolorada (p.f. 48-50°) en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se elabora como quedó descrito en el ejemplo 7 y se obtiene la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-2-(2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



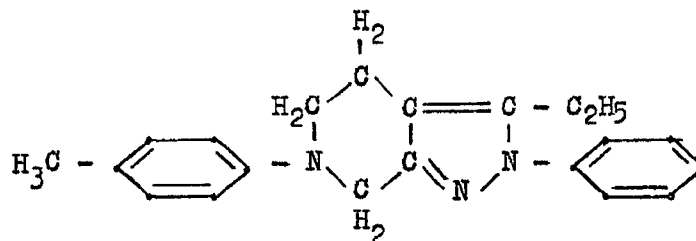
10. que después de recristalizar en acetona funde a 173-175°, y de la lejía madre etérica la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-1-(2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina de fórmula



Ejemplo 21

15. 1 g de 3-etil-6-(4-metil-fenil)-7-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina se reduce con

5. 0,69 g de hidruro de litio-aluminio en 50 ml de éter y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 8. Se obtiene así la 3-etil-6-(4-metil-fenil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo/3,4-c/ piridina de fórmula



que después de recristalizar en pentano funde a 130-131°.

Ejemplo 22

Tabletas conteniendo 0,025 g de material activo se obtienen como sigue:

10. Componentes (para 100.000 tabletas):

|   |          |
|---|----------|
| 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-7-oxo-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo/3,4-c/ piridina | 2.500 g  |
| Lactosa   | 23.869 g |
| Fécula de maiz  | 1.342 g  |
| Azúcar en polvo   | 2.000 g  |
| Acido esteárico   | 289 g    |
| Etanol, anhidro   | q.s.     |
| Agua purificada   | q.s.     |

El material activo se mezcla con una cantidad igual de lactosa, la mezcla se pasa a través de un tamiz nº 16 y se vierte en la mezcladora. El resto de la lactosa, 770g, la fécula de maiz, el azúcar en polvo y el ácido esteárico



1965

se agregan y la mezcla se agita durante 20 minutos. El resto de la fécula de maiz se suspende en agua fría; agregando 3000 ml de agua hirviendo se forma una pasta. Esta se agrega a la mezcla de polvo seca y mediante mezclado con 200 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua se obtiene un granulado. La masa húmeda se pasa a través de un tamiz nº 5, se seca a 43° y se desmenuza en un tamiz nº 12. El granulado se elabora a tabletas de 0,3 g de peso.

5.

10.

En igual forma se obtienen 100.000 tabletas, cada una conteniendo 0,05 g de 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-6-(4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, empleando 5000 g de material activo, 21,369 g de lactosa y las mismas cantidades de los demás materiales auxiliares.

15.

N O T A

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 unas Solicitudes de Patentes presentadas en Norteamérica, con fechas 8 de septiembre de 1.964 nº 395.016 y 12 de febrero de 1.965 nº 432.416; acogándose 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, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS TRIAZA BICICLICOS"; caracterizándose por lo si-

20.

25.

30.

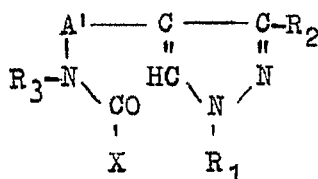




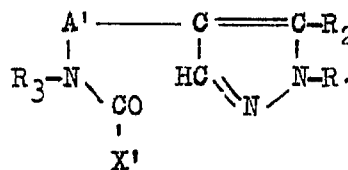


donde la agrupación de fórmula  $-A'-C(=X)-$  contiene un radical carbonilo, que o bien está directamente adyacente a la posición 5 del anillo pirazólico o separada de él por máximo un átomo de carbono, se hace reaccionar

5. con un nitruro metálico en presencia de un ácido o una oxima de una de estas cetonas o un éster del ácido sulfónico del mismo se trata con un medio de transposición según Beckmann, ó
- e) un compuesto de fórmula VIIa ó VIIb



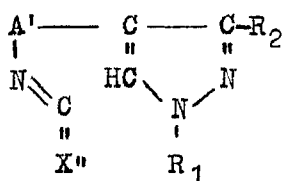
y



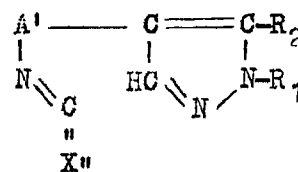
VIIa

VIIb

10. donde A' significa un radical de alquileo inferior que separa el átomo de nitrógeno de la posición 4 del resto pirazólico por 2-3 átomos de carbono, y X' significa un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo inferior o un radical de alcoxi inferior, se hace reaccionar con un
15. medio de condensación y en el producto de condensación obtenido se elimina la doble unión C-N mediante reducción, ó
- f) un compuesto de fórmula VIIIa ó VIIIb



y

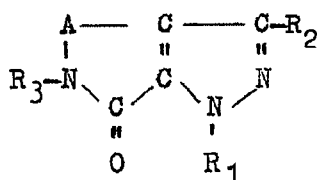


VIIIa

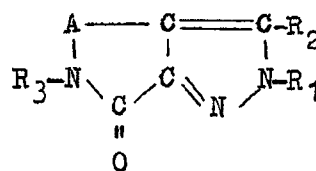
VIIIb

- donde X'' significa 2 radicales de alquilo inferior, un radical oxo o un átomo de hidrógeno junto con un radical alquilo inferior, o un derivado amónico alifático cuaternario del mismo se trata con un medio ácido y, si se desea, en el compuesto obtenido un radical carbonilo o un radical A insaturado se sustituye por un radical metileno o bien un resto saturado, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido que contenga un átomo de nitrógeno de anillo sin sustituir, este último se sustituye por un radical alifático o aromático, y/o, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un N-óxido o en un derivado de amonio cuaternario, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
- 5.
  - 10.
  - 15.

2ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmulas



y







transforma en otro derivado de amonio cuaternario, y/o, si se desea, una mezcla obtenida de compuestos isómeros se transforma en los distintos isómeros.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida de fórmula III se emplea en forma de un tautómero.
10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un material de partida de fórmula Va ó Vb uno de los radicales Y y Z significa un radical R<sub>3</sub>-amino, como máximo monosustituido y el otro significa un radical hidroxil libre o modificado capaz de reacción.
15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el radical hidroxil modificado capaz de reacción en el material de partida es un radical hidroxil esterificado por un hidrácido halogénico.
20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el radical hidroxil modificado capaz de reacción en el material de partida es un radical hidroxil esterificado por un ácido sulfónico.
25. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un radical hidroxil modificado capaz de reacción en el material de partida es un radical hidroxil esterificado por un ácido sulfónico orgánico fuerte.
30. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como nitruro metálico se emplea un nitruro de metal alcalino.
- 9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado, porque el material de partida con el nitruro metálico se hace reaccionar en presencia de un

317146

- 62 -



ácido mineral, especialmente ácido sulfúrico.

10<sup>a</sup>-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como catalizador de transposición según Beckmann se emplea un reactivo ácido.

5. 11<sup>a</sup>-Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque como reactivo ácido se emplea un ácido inorgánico u orgánico fuerte o un halogenuro del mismo.

10. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como reactivo ácido se emplea ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-bórico, toluenosulfónico, trifluoruro, pentacloruro de fósforo o cloruro del ácido bencenosulfónico.

15. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como reactivo de condensación se emplea uno de los medios de deshidratación utilizados en la síntesis de Bischler-Napieralski.

20. 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 13, caracterizado porque como medio de condensación se emplea pentóxido de fósforo u oxiclорuro de fósforo.

15<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la doble unión C-N en el producto de condensación obtenido se elimina mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado.

25. 16<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la doble unión C-N en el producto de condensación obtenido se elimina mediante tratamiento con borohidruro de metal alcalino, especialmente borohidruro sódico.

30. 17<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca



racterizado porque como reactivo ácido se emplea uno de los medios utilizados en la síntesis de Pictet-Spengler.

5. 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque como reactivo ácido se emplea un hidrácido halogénico.

19ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque el reactivo ácido se forma de una sal durante la reacción.

10. 20ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3-19, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un radical carbonilo éste último se transforma en un ra- dical metileno mediante tratamiento con un hidruro de me tal complejo.

15. 21ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3-20, caracterizado porque en un compuesto obtenido el átomo de hidrógeno de un átomo de nitrógeno de anillo in- sustituido se sustituye, mediante tratamiento con un és- ter capaz de reacción de un alcohol alifático por una sal arildiazónica o un arina.

20. 22ª.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se emplea el éster de un alcohol ali fático con un ácido inorgánico fuerte o un ácido sulfóni- co orgánico fuerte.

25. 23ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, ca- racterizado porque en un compuesto obtenido el átomo de hidrógeno de un átomo de nitrógeno de anillo sin susti- tuir se sustituye mediante tratamiento con un éster ca- paz de reacción de un alcohol de carácter alifático.

30. 24ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3-22, caracterizado porque como material de partida se

317146

- 64 -



emplea un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5. 25ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3-23, caracterizado porque los materiales de partida se forman durante la reacción o se emplean en forma de sus sales.

10. 26ª.-"Procedimiento para la obtención de compuestos triaza bicíclicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 64 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid

6 SEP 1936

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GONZÁLEZ ACEBO Y MODEJ  
p. p. Firmado: F. Hernández Rula