



PATENTE DE INVENCION  
=====

Your ref: Br. 32.S.

**325399**

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la preparación de pirazoles  
sustituídos de efecto espasmolítico"

- - - - -

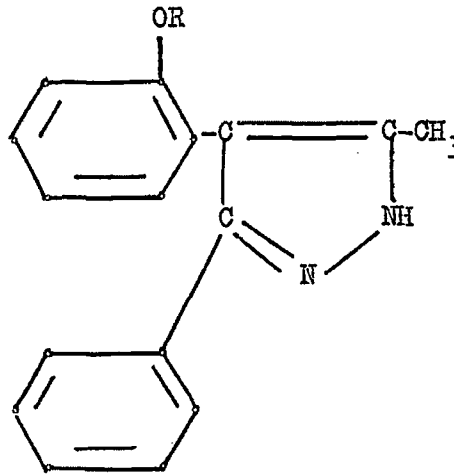
*Solicitante:* SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS CHIMIQUES  
DU MARIY, entidad belga, residente en  
4, Boulevard Piercot, LIEGE, Bélgica.

- - - - -

El presente invento se refiere al pro-  
cedimiento de preparación de pirazoles sustituídos que  
corresponden a la fórmula general siguiente:

325399

-2-

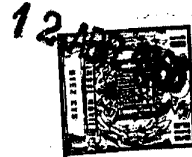


5. en la cual R representa  $\beta$ -N-dimetilaminoetilo,  $\beta$ -N-dietilaminoetilo,  $\beta$ -N-di-n-butilaminoetilo,  $\beta$ -N-di-n-butilaminoisopropilo o  $\gamma$ -N-dimetilaminopropilo, así como las sales no tóxicas de estos pirazoles sustituidos.

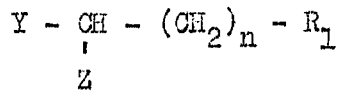
10. Estos compuestos, algunos de los cuales son ya conocidos, y que han sido publicados, por ejemplo, en nuestra patente española 298.299, se han revelado particularmente interesantes como espasmolíticos que poseen a la vez un efecto miorelaxante directo y una acción anticolinérgica capaces de hacerles útiles en el tratamiento de afecciones tales como, por ejemplo, los casos de espasmos, hipermotilidad o hipersecreción del tracto gastro-intestinal, los cólicos nefríticos, los espasmos ureterosos, los cólicos biliares y las colecistitis.

15. Los compuestos de la fórmula general pueden prepararse haciendo reaccionar una sal alcalino-metálica, con preferencia la sal sódica o potásica, del metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol con un ha-

20.



logenoaminoalcano de fórmula



en la cual Y representa un átomo de bromo o de cloro,  $\text{R}_1$  representa dimetilamino, dietilamino o di-n-butilamino y Z representa H o  $\text{CH}_3$  cuando n es igual a 1 y Z representa H cuando n es igual a 2.

El procedimiento de preparación del metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol se describe en nuestra patente española 298.298.

El ejemplo siguiente constituye una ilustración no limitativa del procedimiento objeto del invento.

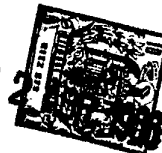
EJEMPLO

Preparación del metil-5 ( $\beta$ -N-dietilaminoetoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol y de su diclorhidrato.

Se introduce en un matraz equipado con un agitador una solución de 16,5 g de hidróxido potásico (85%) en una mezcla de 150 ml de alcohol metílico y de 20 ml de agua. Por otra parte, se prepara una segunda solución que contiene 62,6 g de metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol, preparada según el procedimiento descrito en la patente belga 645.728, en 150 ml de alcohol metílico y, de una sola vez, se añade a la primera solución.

Se disuelven por separado 17,3 g de hidróxido potásico (85%) en 125 ml de alcohol metílico y a la solución así obtenida se le añaden 45,2 g de clorhidrato de cloro-2 N-dietilamino-1 etano disuelto en 125

325399 12



-4-

ml de alcohol metílico. Esta última solución se vierte en el matraz que contiene la solución previamente preparada.

5. Se agita el contenido de este matraz durante 24 horas a una temperatura de 20°C. A continuación se vierte en agua y se extrae el éter. La fase etérea es lavada con una solución al 2,5% de hidróxido potásico y después con agua, tras lo cual se seca y el éter es finalmente evaporado. De esta forma, se obtienen 76,9 g de metil-5 ( $\beta$ -N-dietilaminoetoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol, en forma aceitosa, que a continuación se transforma en diclorhidrato. Este último es recristalizado en una mezcla de alcohol etílico y de acetato etílico. El rendimiento en diclorhidrato es de 64,1 g, es decir, 60,6%. Punto de fusión del diclorhidrato: 219-221°C.

En lugar de utilizar el alcohol metílico como queda expuesto, puede emplearse el alcohol etílico sin ninguna disminución en el rendimiento.

20. Utilizando el mismo procedimiento, pero empleando el halogenoaminoalcano apropiado, pueden prepararse los compuestos siguientes:

Metil-5 ( $\beta$ -N-dimetilaminoetoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol a partir de metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol y de cloro-2 N-dimetilamino-1 etano.

25. Punto de fusión del diclorhidrato: 242-246°C.

Metil-5 ( $\beta$ -N-di-n-butilaminoetoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol a partir de metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol y de cloro-2 N-di-n-butilamino-1 etano.

30. Punto de fusión del dioxalato: 110-113°C.



Metil-5 ( $\beta$ -N-di-n-butilaminoisopropoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol a partir de metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol y de cloro-2 metil-2 N-di-n-butilamino-1 etano.

5. Punto de fusión del oxalato: 110-112°C.

Metil-5 ( $\gamma$ -N-dimetilaminopropoxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol a partir de metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol y de cloro-3 N-dimetilamino-1 propano. Punto de fusión del dioxalato: 167-169°C.

10.

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 modifica-

15.

ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, 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 PREPARACION DE PIRAZOLES SUSTITUIDOS DE EFECTO ESPAS-

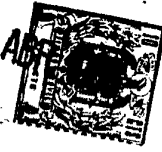
20.

MOLITICO"; caracterizándose por lo siguiente:

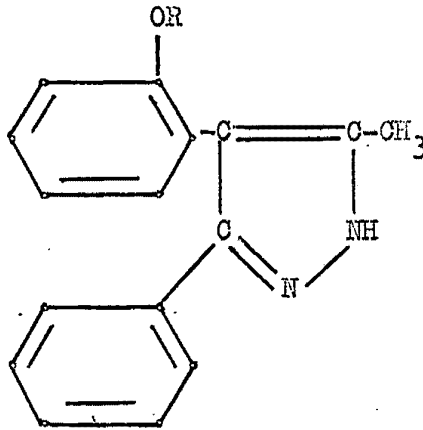
1ª - Procedimiento para la preparación de pirazoles sustituidos de efecto espasmolítico de fórmula general:

325399

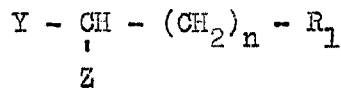
12A



-6-



5. en la cual R representa  $\beta$ -N-dimetilaminoetilo,  $\beta$ -N-dietilaminoetilo,  $\beta$ -N-di-n-butilaminoetilo,  $\beta$ -N-di-n-butilaminoisopropilo o  $\gamma$ -N-dimetilaminopropilo, caracterizado porque se hace reaccionar una sal alcalino-metálica, con preferencia la sal sódica o potásica, del metil-5 (hidroxi-2 fenil)-4 fenil-3 pirazol con un halógenoaminoalcano de fórmula general:



10. en la cual Y representa un átomo de bromo o de cloro,  $\text{R}_1$  representa dimetilamino, dietilamino o di-n-butilamino y Z representa H o  $\text{CH}_3$  cuando n es igual a 1 e hidrógeno cuando n es igual a 2, para formar la base pirazólica sustituida correspondiente.

15. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el halogenoaminoalcano utilizado es el cloro- o bromo-2 N-dimetilamino-1 etano.

3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el halogenoaminoalcano utilizado es el cloro- o bromo-2 N-dietilamino-1

12 ABR. 1966



-7-

325399

etano.

4ª - Procedimiento para la preparación de pirazoles sustituidos de efecto espasmolítico, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

Madrid,

12 ABR. 1966

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES  
PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY,

J. GÓMEZ ACLEO / MODEI  
P.º F.º Firmado: F. Hernández Ruiz