

342923

P - 35.183

CH/FR

342923

**Memoria descriptiva**



11 AGO 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de POLICHIMICA SAP, S.p.A.

entidad / ~~de nacionalidad~~ italiana

con domicilio en Piazza Agrippa 1, Milán, Italia

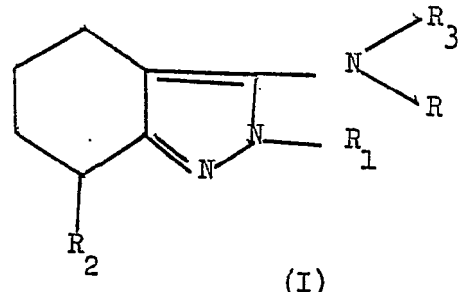
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-AMINOTETRAHIDROINDAZO-  
LES" (Clase Internacional C07d).

31.7.68



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general:

5



10

donde R representa hidrógeno o un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>1</sub> representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo beta-hidroxietílico, o bien un grupo CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>SOH, un resto fenílico que puede tener eventualmente como sustituyente un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior con de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o bien un grupo CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, un resto benzofenílico, eventualmente sustituido con halógeno o con alcoxi; R<sub>2</sub> representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxílico o un grupo CSNHCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> representa un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un resto alquénico que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, o un resto arilalcohílico; y a sus sales no tóxicas con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20

25

30

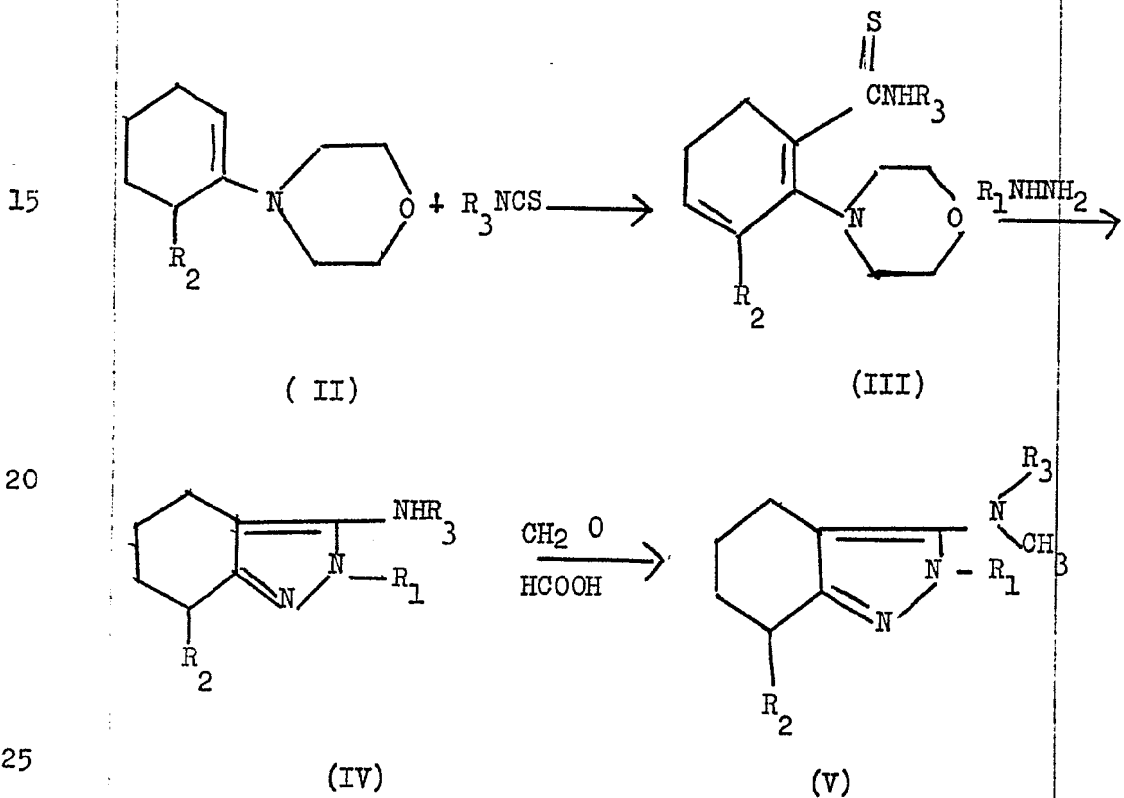
Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos según la invención, por reacción de alcohol,-alquénil - o aralcohol-isotiocianatos con enaminas de ciclohexanonas R<sub>2</sub>-sustituídas en posición 6, en particular con 1-N-

342923



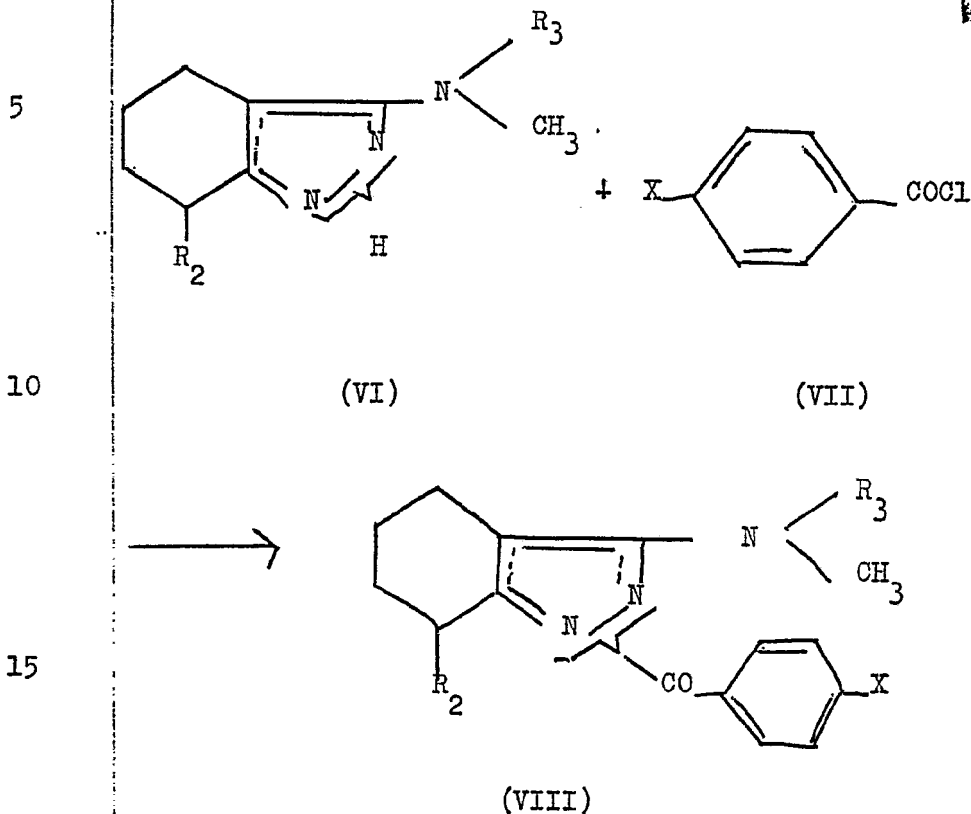
morfolino-6-R -ciclohexeno (II) ó 1-N-piperidino-6-R -ciclohexeno.

Las amidas N-sustituídas de los ácidos enamino-  
 tiocarboxílicos (III) así obtenidas se hacen reaccionar con  
 hidrazinas R -sustituídas, y los 3-R -amino-4,5,6,7-te -  
 trahidroindazoles así obtenidos (fórmula general I, donde  
 R es hidrógeno y R tiene significados antes expuestos)  
 se someten eventualmente a alcoholación del nitrógeno  
 amínico, por ejemplo por reacción con formaldehído y áci-  
 do fórmico. El procedimiento según la invención se ilus-  
 tra por el siguiente esquema de reacción:



En el caso de que R represente hidrógeno, es decir, cuando  
 se haya usado para la reacción de ciclación hidrazina no  
 sustituida, se puede proceder a la acilación del nitrógeno  
 en posición 1 ó 2 mediante cloruro de benzilo, sustituido  
 eventualmente con halógeno o alcoxi. Este aspecto particular

del procedimiento según la invención es ilustrado por el siguiente esquema de reacción:



donde X representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi.

20

La reacción entre las enaminas y los isotiocianatos tiene lugar calentando durante de 6 a 8 horas al baño maría, a temperatura comprendida entre 80 y 100°C, una mezcla equimolecular de los dos componentes, obteniéndose las amidas N-sustituídas de los ácidos enamino-tiocarbónicos, las cuales se usan generalmente en estado crudo,

25

en la reacción sucesiva con las hidrazinas R<sub>1</sub>-sustituídas.

30

La preparación de la enamino-bis-tiocarbometilamidas (III), donde R<sub>2</sub> = CSNHCH<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, se puede efectuar mediante reacción de 1 mol de la enamina correspondiente (II, donde R<sub>2</sub> = CSNHCH<sub>3</sub>) con 1 mol de metilisotiocianato, o bien directamente desde el 1-N-morfolino-ciclohexeno con 2 moles de metilisotiocianato. Se obtienen re-



sultados aún mejores por reacción de 2 moles de metiliso-  
tiocianato con 1 mol de 1-N-pirrolidino-ciclohexeno: el  
1-pirrolidino-2,6-di-(tio-carbometilamino)-1-ciclohexeno  
(IX) así obtenido se comporta, en la etapa sucesiva del  
5 procedimiento, exáctamente igual que el 1-morfolino-2,6-  
di-(tiocarbometilamino)-1-ciclohexeno correspondiente.

En la preparación de los compuestos de fórmula  
I en que  $R_2 = \text{CSNHCH}_3$ ,  $R = \text{H}$  y  $R_3 = \text{CH}_3$ , se prefiere ge-  
neralmente someter a reacción con las hidrazinas susti-  
10 tuídas la 2,6-di-(tiocarbometilamino)-1-ciclohexanona ob-  
tenida de IX mediante hidrólisis ácida suave.

El transcurso de la reacción entre las tiocar-  
boalcohilamidas (III) y las hidrazinas sustituidas, y la  
posición consiguiente del sustituyente  $R_1$  en el núcleo  
15 de indazol, siguen el esquema expuesto por D. Pocar, G.  
Bianchetti y S. Maiorana, *Gazz. Chim. Ital.* 93, 100-113,  
(1963). De hecho, en todos los casos hay formación de la  
hidrazona, que en una segunda etapa se cicla con elimina-  
ción de  $\text{H}_2\text{S}$ .

20 El transcurso de la reacción de la carbetoxihidrazina con III presenta algunas diferencias al variar el  
sustituyente  $R_2$ . De hecho, en el caso de  $R_2 = \text{CSNHCH}_3$  se  
forma un compuesto de fórmula general IV, donde  $R_1$  es un  
grupo carbetoxi y  $R_3$  representa  $\text{CSNHCH}_3$ , mientras que  
25 cuando  $R_2$  representa hidrógeno, en la aminotiocarbometila-  
mida III, se obtiene, por acción de la carbetoxihidrazina,  
el 3-N-metil-aminotetrahidroindazol, sin sustituyentes  
en posición 1 ó 2. Si, por último, en el compuesto de par-  
tida III  $R_2$  representa un grupo metílico, por acción de la  
30 carbetoxihidrazina se obtiene el 3-N-metilamino-7-metil-  
4,5,6,7-tetrahidroindazol (V), con  $R_1 = \text{H}$  y  $R_3 = \text{CH}_3$ .

342923



El tratamiento de los tetrahidroindazoles de fórmula general IV, con  $R_1 = H$ , con una cantidad calculada de formaldehído y ácido fórmico, lleva a la metilación del nitrógeno amínico, y no del nitrógeno heterocíclico. Esto se demuestra por el hecho de que por tratamiento de IV.

$R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ , con  $CH_2O$  y  $HCOOH$ , se obtiene un compuesto distinto del que se obtiene por tratamiento de III, donde  $R_2 = H$  y  $R_3 = CH_3$ , con  $CH_3NHNH_2$ , y aún es capaz de reaccionar con cloruro de benzilo para dar VIII, con

$R_2 = H$  y  $R_3 = CH_3$ .

Los compuestos de la presente invención están dotados de actividad analgésica y anti-inflamatoria, como lo demuestra la siguiente tabla I, en la que se compara la actividad de los compuestos objeto de la invención con la de dos sustancias analgésicas y anti-inflamatorias conocidas, como lo son la aminopirina y la fenilbutazona.

En particular, se puede observar que la aminopirina posee buenas propiedades analgésicas, pero pocas propiedades anti-inflamatorias, y la fenilbutazona buenas propiedades anti-inflamatorias pero poca actividad analgésica, mientras que en varios compuestos de la presente invención la actividad analgésica y anti-inflamatoria están presentes simultáneamente en grado elevado, lo que hace que los compuestos objeto de la invención sean decididamente superiores a la aminopirina y a la fenilbutazona en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, en el que se requiere una acción anti-inflamatoria y una acción analgésica simultáneamente.

Los ensayos utilizados para determinar los varios tipos de actividad indicados en la tabla I son los siguientes:

30.7.68

342923



tes.

- a) Ensayo de Bianchi y Franceschini, Brit. J. Pharmacol.,  
9, 280 (1954)
- b) Ensayo de Randall y Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn.,  
4, 409 (1957)
- c) Ensayo de Hendershot y Forsaith, J. Pharmacol. Exp.  
Th., 125, 237 (1959).
- d) Ensayo de Winter y Coll, J. Pharmacol, Exp. Ther.,  
141, 369 (1963)
- c) Ensayo de Wilhelsi, Schweiz. Med. Wochr., 88, 185  
(1958)

5

10

30.7.68

-7-

342023



1968

TABLA I

R				Actividad analgésica		enjoyo con p-quinone c)	Actividad anti-inflamatoria			LD en ratones <sup>50</sup> por vía oral; mg/kg.
	Dolor sin inflamación a)	Dolor con inflamación b)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Gramuloma de Cotton Pellets d)	Edema de carragena e)	Peritonitis de formalina f)	
H	++++	+++		H	CH <sub>3</sub>	++++	+	+++	550	
H	++++	++++		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+	++	1000	
H	++	+++		COOH	CH <sub>3</sub>	+++	+		>1000	
H	+	+		H	CH <sub>3</sub>	+	-		700	
H	+++	+++	H	H	CH <sub>3</sub>	+++	++	+++	690	
H	+++	+++		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	-		>1000	
CH <sub>3</sub>	+++	+++		H	CH <sub>3</sub>	+++	-		>1000	
H	++++	++++	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++++	+++	+++	600	
H	+++	+++	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	-	+++	>1000	
CH <sub>3</sub>	+	+		H	CH <sub>3</sub>	+	-		>1000	
CH <sub>3</sub>	+	+		H	CH <sub>3</sub>	+	-		>1000	
H	+	++		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++	-		>1000	

342923

342923

TABLA I

				Actividad analgésica		ensayo con p-quinona c
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Dolor sin inflamación a)	Dolor con inflamación b)	
H		H	CH <sub>3</sub>	++++	+++	++++
H		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++++	++++	+++
H		COOH	CH <sub>3</sub>	++	+++	
H		H	CH <sub>3</sub>	+	+	
H	H	H <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+++	+++
H		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+++	
CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	+++	+++	
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++++	++++	++++
H	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+++	++
CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	+	+	
CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	+	+	
H		CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+	++	

31.7.68

342923



1968

		Actividad anti-inflamatoria			LD en ratones 50 por vía oral; mg/kg.
ensayo con p-quinona c)	Granuloma de Cotton Pellets d)	Edema de carrage- nina e)	Peritonitis de formali- na f)		
++++	+	+	+++	550	
+++	+	+++	++	1000	
		+		>1000	
		-		700	
+++	++	++	+++	690	
		-		>1000	
		-		>1000	
++++	+++	+++	+++	600	
++	+	-	+++	>1000	
		-		>1000	
		-		>1000	
		-		>1000	

342923



1960

Tabla I (Cont.)

			Actividad analgésica		Ensayo con p-quinona c)	Actividad anti-inflamatoria			LD <sub>50</sub> en ratones, por vía oral, mg/kg
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Dolor sin inflamación a)		Dolor con inflamación b)	Granuloma de Cotton Pellets d)	Edema de carragena e)	
H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	+	++		-		>1000
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+	+++		++		700
H	CH <sub>3</sub>	CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+++		+		>1000
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	++++		++		>1000
H	CH <sub>3</sub>	H	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	+	+++		+++		900
H	CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	+	++		++		700
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	+	+		++		700
H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	+++	++++		++		500
H	CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	++	+++		++		700
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	+	+++		+		>1000
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	+++	+		+		700
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	+		+		900
H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	+++		+		900
H	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	+++		+		>1000
AMINOPIRINA				++	+++		-	++	750
FENILBUTAZONA				++	+++		+++	+++	900

x El sustituyente R<sub>1</sub> está unido probablemente en la posición 1 del anillo de indazol.

342923

342923

Tabla I (Cont.)

				Actividad analgésica		Ensayo c p-quinon
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Dolor sin inflama - ción a)	Dolor con inflama - ción b)	
H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	+	++	
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+	+++	
H	-CH <sub>3</sub>	CSNHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+++	
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	++++	
H	CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	+	++++	
H	CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	+	++	
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	+	+	
H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	+++	++++	
H	CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	++	+++	
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	+	+++	
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	+++	+	
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	+	
H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	++++	
H	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++	+++	
AMINOPIRINA				++	+++	++++
FENILBUTAZONA				+	+++	+

x El sustituyente R<sub>1</sub> está unido probablemente en la posición 1 del anillo de indazol.

31.7.68

342923



ica	Actividad anti-inflamatoria			LD en ratones 50 por vía oral, mg/kg	
	Ensayo con p-quinona c)	Granuloma de Cotton Pellets d)	Edema de carrageni- na e)		Peritonitis de forma- lina f)
			-	>1000	
			++	700	
			+	>1000	
		+	++	>1000	
		+++	+++	900	
			++	700	
			++	700	
+			++	500	
			++	700	
			+	>1000	
			+	700	
			+	900	
			+	900	
			+	>1000	
	++++	-	-	++	750
	+	+++	+++	+++	900

342923

Ejemplo 1



1-morfolino-2-tiocarbometilamino-1-ciclohexeno

5 En un matraz de 500 cc, provisto de refrigerante protegido de la humedad ambiente mediante un tubo de CaCl<sub>2</sub>, se introducen 80,3 g (1,1 moles) de metilisotiocianato y 167 g (1 mol) de 1-morfolinociclohexeno-1. Se calienta 6 horas a baño maría, a de 75 a 85°C, y luego se diluye con 250 ml de éter isopropílico y se agita enérgicamente, dejando enfriar. Al cabo de poco tiempo solidifica la suspensión oleosa, formando una masa amarilla que se deja reposar durante la noche, se filtra y se lava con éter isopropílico. Se obtienen así 215 g (90%) de 1-morfolino-2-tiocarbometilamino-1-ciclohexeno, que después de cristalizar desde el mínimo de metanol funde a de 81 a 83°C.

10 Calculado para C H N OS: N, 11,66%; S, 13,33%  
12 20 2

Hallado: N, 11,44%; S, 13,21%

15 Por idéntico procedimiento, con una cantidad equimolecular de 1-morfolino-6-metil-1-ciclohexeno y metilisotiocianato, se obtiene un rendimiento del 30% de 1-morfolino-2-tiocarbometilamino-6-metil-1-ciclohexeno, sustancia amarilla que funde a de 145 a 149°C.

20 Calculado para C H N OS: S, 12,59%;  
13 22 2

25 Hallado : S, 12,40%;

Ejemplo 2

2,6-di-(tiocarbometilamino)-1-ciclohexanona

30 En un matraz de cuello largo, que contiene 14,6 g (0,2 moles) de metilisotiocianato, se introducen con agitación, en aproximadamente 30 min, 15,1 g (0,1 moles) de 1-pirrolidino-1-ciclohexeno, manteniendo la temperatura por



debajo de 40°C con un baño de hielo. Terminada la fase de  
reacción, se retira el baño y se abandona el matraz a tem-  
peratura ambiente durante de 24 a 36 horas, al término  
de las cuales la mezcla de reacción tiene el aspecto de  
5 masa densa. Se añaden 30 a 35 cc de éter isopropílico,  
se tritura la masa hasta que solidifica, se filtra y se  
seca al aire. Se suspende el sólido amarillo en etanol  
(1 cc/g), se añade ácido clorhídrico 1:1 hasta reacción  
ácida persistente, y luego se diluye con de 5 a 6 volúme-  
10 nes de agua. Se separa un aceite que solidifica en pocas  
horas. Se filtra y se recristaliza desde etanol, obte-  
niendo 12,3 g (50%) de 2,6-di (tiocarbometilamino)-1-  
ciclohexanona, que funde a de 148 a 150°C.

Calculado para C H N OS : S, 26,22%; N, 11,47%  
10 16 2 2

15 Hallado : S, 25,5%; N, 11,77%

### Ejemplo 3

#### 2-fenil-3-metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

20 En un matraz de 250 cc se ponen 13,3 g (0,055  
moles) de 1-morfolino-2-tiocarbometilamino-1-ciclohexeno,  
7,92 g (0,055 moles) de clorhidrato de fenilhidrazina y  
70 ml de etanol al 95%. Se hierve a reflujo durante 6  
horas, se evapora el disolvente bajo vacío, y el residuo  
25 se tritura con éter, para separar el clorhidrato de mor-  
folina. Se filtra, se evapora el filtrado hasta sequedad,  
se añaden el residuo 20 cc de ácido clorhídrico 1:1, se  
hierve durante 30 min con carbón decolorante, y se fil-  
tra en caliente. El líquido cristaliza por enfriamiento  
30 formando una masa que se filtra, se lava con acetona y



éter hasta decoloración, se seca y finalmente se cristaliza con agua; p. f. de 182 a 184°C.; rendimiento, 65%

Calculado para C<sub>14</sub> H<sub>17</sub> N<sub>3</sub> HCl: N, 15,96%  
 Título de HCl, 100%

5

Hallado : N, 16,41%

Por idéntico procedimiento, con cantidades equimoleculares de III, R<sub>2</sub> = H y R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, e hidrazina sustituida, se obtienen los compuestos indicados en la siguiente tabla 2.

10

31.7.68

342923

Tabla 2



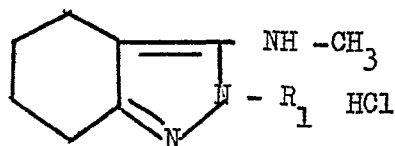
R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Rendimiento %
	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> HCl	63,7
	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O HCl	60
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> HCl	

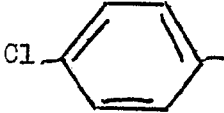
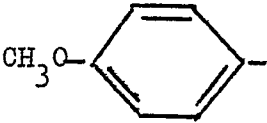
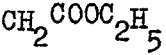
342923

Cl total, %	N, %		Título del clorhidrato	PM	p. f.
	Calc.	Hallado			
Calc. .... Hallado	Calc.	Hallado			
23,91	14,14	13,86	99,5	261	162-164
-	14,33	14,31	100,6	257	178-180
-	15,38	15,62	100,2	273	145-147

342923

Tabla 2



R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Rendimiento %
	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> HCl	63,7
	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> HCl	60
	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> HCl	-

cl t
Calc. .:
23,91
-
-

342923

la 2

CH<sub>3</sub>  
HCl



%

Cl total, %		N, %		Título del clorhidrato	PM	p. f.
Calc. ....	Hallado	Calc.	Hallado			
23,91	23,82	14,14	13,86	99,5	261	162-164°
-	-	14,33	14,31	100,6	257	178-180°
-	-	15,38	15,62	100,2	273	145-147°

342923

Ejemplo 4



3-Metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

5 En un matraz de 250 ml se ponen 27 g (0,1125 moles) de 1-morfolino-2-tiocarbometilamino-1-ciclohexeno, 11,7 g (0,1125 moles) de carbetoxihidrazina, 100 ml de etanol absoluto y 30 ml de ácido acético glacial. Se calienta a reflujo durante 3 horas, se evapora hasta sequedad bajo vacío, se recoge el residuo con éter, se filtra, y se trata la solución etérea con ácido clorhídrico etéreo.

10 Se forma un precipitado gomoso que se separa del éter por decantación, y se calienta con acetona, obteniéndose la solidificación. Se filtra y se recristaliza desde acetona-etanol, obteniéndose 12,8 g (75%) de clorhidrato de 3-metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol, con p. f. de 192 a 194°C.

15 Calculado para C H N .HCl: N, 22,45%  
8 13 3 Título de HCl, 99,1%  
Hallado : N, 22,74%

20 Por idéntico procedimiento, haciendo reaccionar cantidades equimoleculares de 1-morfolino-6-metil-1-ciclohexeno y carbetoxihidrazina, se obtiene 56% de clorhidrato de 3-metilamino-7-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol; p. f. de 189 a 191°C.

Calculado para C H N .HCl: N, 20,89%  
9 15 3 Título de HCl, 100%  
Hallado : N, 20,96%

Ejemplo 5

25

2-metil-3-metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

En una mezcla agitada de 240 g (1 mol) de 1-morfolino-2-tiocarbometilamino-1-ciclohexeno crudo, 350 ml de etanol absoluto y 120 g (2 moles) de ácido acético, se introduce

342923



gota a gota, en aproximadamente 30 min, una solución de  
50,6 g (1,1 moles) de metilhidrazina en 100 ml de etanol ab-  
soluta. La temperatura se mantiene en esta primera fase por  
debajo de 35°C. Terminada la adición, cuando tiende a dis-  
minuir el desprendimiento de gas, se calienta hasta ebulli-  
ción y se trata a reflujo durante 3 horas. Se evapora bajo  
vacío, se diluye con 1,5 litros de agua, se añaden aproxi-  
madamente 80 g de ácido tartárico, y se deja reposar duran-  
te la noche. Se añade carbono animal, se decanta de la pez  
que se separa, se concentra bajo vacío hasta 1/3 del volu-  
men, y se sobresatura con carbonato potásico sólido. Se ex-  
trac con benceno la capa orgánica, se seca sobre sulfato  
sódico, y se evapora bajo vacío. El residuo se recoge a  
115-125°C/0,05-0,1 mm, y el destilado se cristaliza con  
éter isopropílico; p.f. de 92 a 93°C.

Calculado para  $C_9H_{15}N_3$ : N, 25,45%      Título, 100,3%  
Hallado: N, 25,12%      Maleato, P.f. de 150 a  
153°C

#### Ejemplo 6

#### 2-metil-3-etilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

Se calientan 33,5 g (0,2 moles) de 1-morfolino-1-  
ciclohexeno y 17,4 g (0,2 moles) de etilisotiocianato, a 100°C  
durante 7 horas, al baño María. Después de enfriar se aña-  
den 200 ml de ligroína, y se agita fuertemente. Se deja de-  
positar la parte insoluble, se decanta de la ligroína, es  
recogida con 80 ml de etanol y 14 ml de ácido acético, y es  
tratada con 8 g (0,175 moles) de metilhidrazina. Se trata a  
reflujo la mezcla durante 4 horas, se elimina el disolvente  
bajo vacío, se recoge el residuo con aproximadamente 200 ml



de solución acuosa de ácido tartárico al 10%, se agita mucho tiempo con carbón decolorante, y se filtra. Después de concentrar hasta mitad de volumen se alcaliniza con exceso de  $K_2CO_3$ , se extrae con benceno el aceite que se separa, se  
5 seca sobre  $Ca_2SO_4$  y, tras evaporar el disolvente, se destila; p.eb., 125 a 130°/0,6 mm.

Se disuelve el destilado en poco etanol, y se añade una solución concentrada etanólica de 17,4 g (0,15 moles) de ácido maleico; la solución resultante, añadiendo un volumen igual de éter anhidro, da lugar a la precipitación  
10 de un producto cristalino que, recristalizado desde un poco de etanol-éter etílico, funde a 137-139°C. El rendimiento es del 38%.

Calculado para  $C_{10}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ : N, 14,26%  
15 Hallado : N, 13,96%

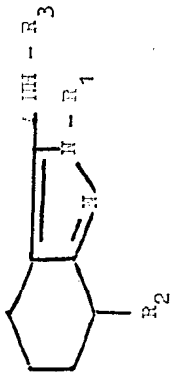
Título de ácido perclórico, 97,9%

Por idéntico procedimiento se preparan los compuestos relacionados en la tabla 3.

342023



Tabla 3

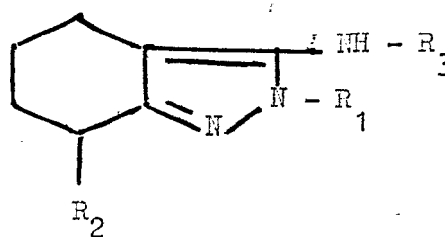


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Fórmula	RMI	Rendimiento %	P. f.	n, %		Índice de refracción	P. eb. de la base
							Calc.	Medido		
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	38	137-139 <sup>a</sup>	14,23	13,96	97,9	125-130 <sup>a</sup> /0,6
CH <sub>3</sub>	H	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	34	131-134 <sup>a</sup>	13,59	13,87	98,7	104-7 <sup>a</sup> /0,1
CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	31	97-98 <sup>a</sup>	13,00	13,04	97,0	127-133 <sup>a</sup> /0,2
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	307	50	105-108 <sup>a</sup>	13,68	13,25	97,2	122-5 <sup>a</sup> /0,2
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	357	42	116-118 <sup>a</sup>	11,76	11,72	97,7	165-7 <sup>a</sup> /0,1
CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	35	117-119 <sup>a</sup>	13,59	13,62	98,2	115-120 <sup>a</sup> /0,01
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	45	110-111 <sup>a</sup>	14,23	14,13	99,2	115-125 <sup>a</sup> /0,05
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	46	108-110 <sup>a</sup>	13,59	13,79	97,2	118-120 <sup>a</sup> /0,01
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	30	109-110 <sup>a</sup>	13,00	12,79	98,6	125-8 <sup>a</sup> /0,01
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	195	37	130-134 <sup>a</sup>	21,53	21,67	99,3	170-173 <sup>a</sup> /0,2
CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	371	25	111-113 <sup>a</sup>	11,32	11,41	99,3	185-187 <sup>a</sup> /0,05

342923

342923

Tabla 3



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	fórmula	PM	Re mi
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	3
CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	3
CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	3
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	307	5
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	357	4
CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	4
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	4
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	3
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	195	3
CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	371	2

342923



Tabla 3

$\frac{1}{2}$  NH - R<sub>3</sub>  
- R<sub>1</sub>

Formula	PM	Rendimiento %	p. f.	N, %		Título acidimétrico	p. eb. de la base
				Calc.	Hallado		
17 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	38	137-139 <sup>o</sup>	14,23	13,96	97,9	125-130 <sup>o</sup> /0,6
19 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	34	131-134 <sup>o</sup>	13,59	13,87	98,7	104-7 <sup>o</sup> /0,1
21 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	31	97-98 <sup>o</sup>	13,00	13,04	97,0	127-133 <sup>o</sup> /0,2
17 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	307	50	105-108 <sup>o</sup>	13,68	13,25	97,2	122-5 <sup>o</sup> /0,2
19 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	357	42	116-118 <sup>o</sup>	11,76	11,72	97,7	165-7 <sup>o</sup> /0,1
19 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	35	117-119 <sup>o</sup>	13,59	13,62	98,2	115-120 <sup>o</sup> /0,01
17 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	295	45	110-111 <sup>o</sup>	14,23	14,13	99,2	115-125 <sup>o</sup> /0,05
19 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	309	46	108-110 <sup>o</sup>	13,59	13,79	97,2	118-120 <sup>o</sup> /0,01
21 <sup>N</sup> 3·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	323	30	109-110 <sup>o</sup>	13,00	12,79	98,6	125-8 <sup>o</sup> /0,01
17 <sup>N</sup> 3 <sup>O</sup>	195	37	130-134 <sup>o</sup>	21,53	21,67	99,3	170-173 <sup>o</sup> /0,2
21 <sup>N</sup> 3 <sup>OB</sup> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	371	25	111-113 <sup>o</sup>	11,32	11,41		185-187 <sup>o</sup> /0,05

342923



### Ejemplo 7

#### 3-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

Se disuelven al baño María 11,6 g (0,076 moles) de 3-metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol en 10,5 g de ácido fórmico al 98%, se añaden 6 ml de formaldehído acuoso al 38,25%, y se calienta al baño María durante 4 horas. Se evapora bajo vacío, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico, se evapora, y se extrae con éter el residuo sólido blanco. Se separa de la parte insoluble por filtración, se seca la solución, y es precipitada con ácido clorhídrico etéreo. Se filtra el precipitado, se calienta con poca acetona, se deja enfriar y se filtran los cristales formados; p.f. de 220 a 234°C.

Tras posterior cristalización desde acetona, funde a de 237 a 239°C.

Para  $C_9H_{15}N_3HCl$

Título, 99,6%

Por idéntico procedimiento, con 2-fenil-3-metilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol, se obtiene 55% de clorhidrato de 2-fenil-3-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol; p.f., 132°C.

Calculado para  $C_{15}H_{19}N_3.HCl$ : N, 15,16%

Título, 101,2%

Hallado: N, 15,06%

### Ejemplo 8

#### 2-fenil-3-metilamino-7-tiocarbometilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

En un matraz provisto de agitador se tratan a reflujo,

30.7.1968

- 18 - 342923



con agitación, durante 2,5 horas, 24,4 g (0,1 moles) de 2,6-di-(tiocarbometilamino)-1-ciclohexanona, 14,4 g (0,1 moles) de clorhidrato de fenilhidrazina, 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico molido, y 100 ml de alcohol del 95%.

5 De la solución hirviente se separan las sales por filtración con trompa de agua, y se deja cristalizar durante la noche. Dos cristalizaciones sucesivas con alcohol absoluto (2,2 ml/g) proporcionan 80% de 2-fenil-3-metilamino-7-tiocarbometilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol; p.f. de 131 a 133°C.

10

Calculado para  $C_{16}H_{20}N_4S$ : N, 18,66%; S, 10,66%

Hallado : N, 18,26%; S, 10,7%

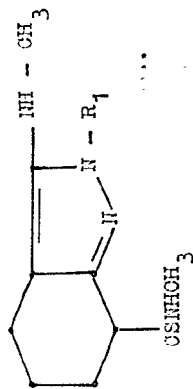
Por idéntico procedimiento, con cantidades equimoleculares de 2,6-di-(tiocarbometilamino)-1-ciclohexanona e hidrazina sustituida, se obtienen los compuestos indicados en la tabla 4.

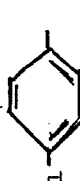

15

342923



Tabla 4

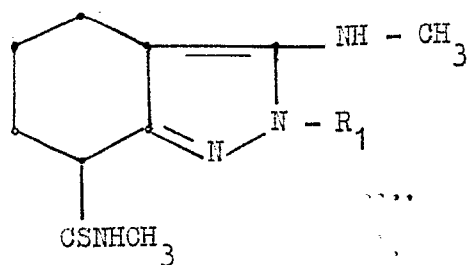


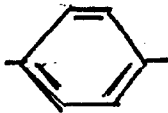
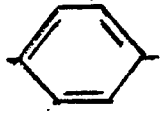
R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Punto de fusión	P.f.	N, %		S, %		Cl total, %		EI
				Calc.	Hallado	Calc.	Hallado	Calc.	Hallado	
CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S HCl	24	198-201	20,43	20,60	11,67	11,75	-	-	275
-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	70	171-173	18,91	18,25	18,81	18,57	-	-	224
	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> S	65	157	16,76	16,97	9,58	9,78	10,62	10,52	334
	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	40	127-9	16,96	16,60	9,69	9,63	-	-	330

342923

342923

Tabla 4



R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Rendi- miento %	p.f.	N
				Calc.
CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S HCl	24	198-201	20,43
-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	70	171-173	18,91
Cl 	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> S	65	157	16,76
CH <sub>3</sub> O 	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	40	127-9	16,96

342923

Tabla 4



— NH — CH<sub>3</sub>

— R<sub>1</sub>

No	p.f.	N, %		S, %		Cl total, %		PM
		Calc.	Hallado	Calc.	Hallado	Calc.	Hallado	
	198-201	20,43	20,60	11,67	11,75	-	-	275
	171-173	18,91	18,25	18,81	18,57	-	-	224
	157	16,76	16,97	9,58	9,78	10,62	10,52	334
	127-9	15,96	16,60	9,69	9,63	-	-	330

342023



### Ejemplo 9

#### 2-fenil-3-metilamino-7-carboxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol

Se trata de reflujo durante 12 horas una mezcla de 3,85 g (0,012 moles) de 2-fenil-3-metilamino-7-tiocarbonetil  
5 amino-4,5,6,7-tetrahidroindazol, 4 ml de ácido sulfúrico concentrado, 12,5 ml de ácido acético y 8 ml de agua. Se diluye con 2 volúmenes de agua, se neutraliza el ácido sulfúrico con carbonato potásico, y se extrae rápidamente con éter. De la solución etérea, cuando se deja reposar varias  
10 horas, se separa un polvo cristalino que, cristalizado desde agua-metanol, proporciona 2,7 g (80%) de 2-fenil-3-metilamino-7-carboxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol; p.f. de 156 a 158°C.

Calculado para  $C_{15}H_{17}N_3O_2$ : N, 15,49%

Hallado : N, 15,54%

Título con ácido perclórico, 98,6%

### Ejemplo 10

#### 1(2)-benzoil-3-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol

Se disuelven 3 g (0,015 moles) de clorhidrato de 3-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol en poca agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con éter. La  
20 solución etérea, secada y evaporada, deja un residuo que se disuelve en 20 ml de benceno seco; se añaden a esta solución 2,1 g (0,015 moles) de carbonato potásico finamente  
25 molido, y 2,1 g (0,015 moles) de cloruro de benzoilo. Se trata de reflujo la mezcla al abrigo de la humedad, durante 6 horas, se filtra, se evapora el filtrado bajo vacío, se  
30 recoge el residuo aceitoso con éter seco, y se precipita



la solución con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado se filtra y se cristaliza desde acetona; p.f. de 129 a 131°C; rendimiento, 66%.

Calculado para  $C_{16}H_{19}N_3O.HCl$ : N, 13,77%

5 Hallado : N, 14,47%

Título del clorhidrato, 100,1%

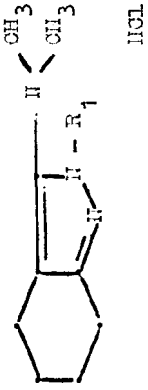
Por idéntico procedimiento, con cantidades equimoleculares de 3-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol y los cloruros correspondientes, se obtienen los compuestos indicados en la siguiente tabla 5.

10

342923



TABELA 5

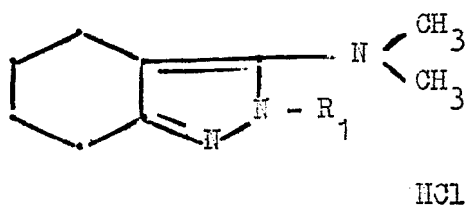


R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Rendimiento %	p.f.	Cl total, %		Título del clorhidrato	MI
				Calc.	Hallado		
	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O HCl	80	122-5°C	20,9 IV. 12,38	20,28 12,64	100,5	339
	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> HCl	73	141-3°C	-	-	99,2	335

342923

342923

TABLA 5

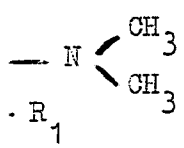


R <sub>1</sub>	Fórmula bruta	Rendimiento	p.f.
	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O HCl	80	122-5°C
	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> HCl	73	141-3°C

342923



TABLE 5



HCl

Rendimiento %	p.f.	Cl total, %		Título del clorhidrato	PM
		Calc.	Hallado		
80	122-5°C	20,9 Nº 12,38	20,28 12,84	100,5	339
73	141-3°C	-	-	99,2	335

342923



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Italia, el día 16 de Julio de 1966, bajo el nº 20362, y el día 4 de Abril de 1967, bajo el nº 14556, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

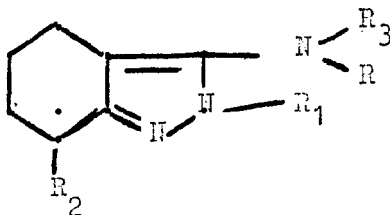
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

10

1.- Procedimiento para preparar 3-aminotetrahidroindazoles de fórmula general:

15



(I)

donde R representa hidrógeno o un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>1</sub> representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo beta-hidroxietílico, o bien un grupo CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, un resto fenílico que puede tener eventualmente como sustituyente un átomo de halógeno o un grupo alcoxílico inferior con de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o bien, un grupo CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, un resto benzílico eventualmente sustituido con halógeno o con alcoxi; donde, en el caso de que R<sub>1</sub> represente precisamente un resto benzílico, este último puede estar también unido

20

25

30

30.7.1968

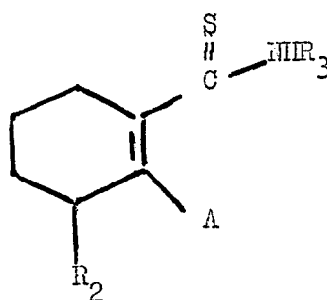
- 24 -

342923



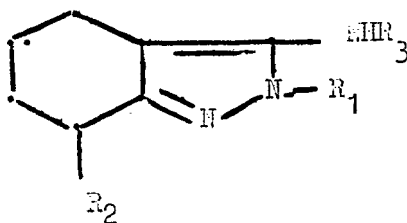
a la posición 1 del anillo de imazol;  $R_2$  representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxílico o un grupo  $CONH_2$ ;  $R_3$  representa un resto alcohílico inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un resto alquénico que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, o un resto arilalcohílico; caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar enantio-

5 tiocarboalcoholamidas de fórmula general:



donde A representa un resto N-morfolínico o N-piperidínico, mientras que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados antes indicados, o las correspondientes cetonas (obtenidas de las enantiotiocarboalcoholamidas por hidrólisis ácida suave) con hidrazinas de fórmula  $R_1NHNH_2$ , donde  $R_1$  tienen los significados antes indicados, y porque los compuestos así obtenidos, de fórmula:

20



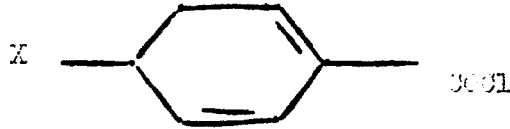
donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados antes indicados, son eventualmente alcoholados en el nitrógeno, y los 3-

30



dialcohilaminotetrahidroimidazoles así obtenidos, en los que  $R_1 = H$ , pueden ser además acilados en el nitrógeno en posición 1 o 2, por reacción con un cloruro de acilo de fórmula:

5



donde K representa hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la alcohilación de los compuestos de fórmula general IV es metilación efectuada con formaldehído y ácido fórmico.

3.- Procedimiento para preparar 3-aminotetrahidroimidazoles.

15 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

4 d AGO. 1966

Madrid,

P.A.

*Alberto de Etxebarria*  
 Alberto de Etxebarria  
 Pat. Foral

REI

342923