

366561

P.- 41.454

AHR Case 156

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P.C.	
CLASE 07	A-61
SUBCLASE D	H



**Memoria descriptiva**

28 ABR. 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,  
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO  
SELECCIONADO DEL GRUPO DE ESTERES BENZOATO DE 4-PIRA-  
ZOLIDINOLES 1,2-DISUSTITUIDOS"  
(Clase Internacional CO7d)



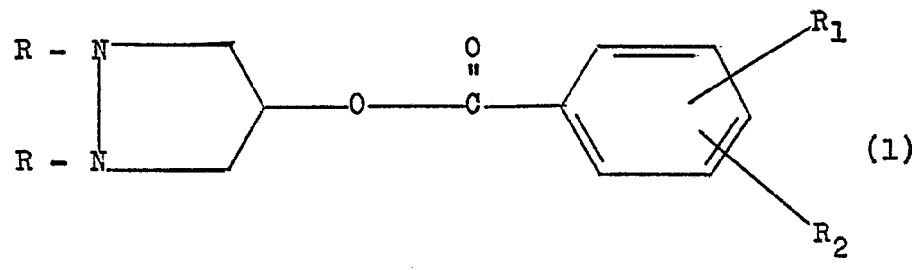
220.6.107

5

La presente invención se refiere a un método de preparación de ciertos ésteres novedosos de 4-pirazolidinoles y, más particularmente, está relacionada con la preparación de ésteres benzoato de 4-pirazolidinoles, a composiciones que los contienen como ingredientes activos.

La invención está relacionada particularmente con ésteres benzoato de 4-pirazolidinoles representados por la siguiente fórmula estructural general:

10



15

en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y fenilalquilo inferior; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno que tiene un peso atómico inferior a 80, amino, alquilamino inferior y trifluorometilo; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi inferior y halógeno que tiene un peso atómico inferior a 80, y sus sales ácidas de adición.

25

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I anterior representan nuevos compuestos químicos que tienen la capacidad de producir acción fisiológica y están adaptados para ser usados más particularmente como anestésicos locales. Las propiedades anestésicas locales de los ésteres benzoato de 4-pirazolidinoles de la fórmula I, se determina mediante procedimientos farmacológicos nor

30



males, incluyendo el método de Block, B. P. y otros, J. Pharm. Pharmacol. 16, Suppl. 85 T-88T, sobre la lombriz de tierra, género Lumbricus y administración intradérmica en conejillos de indias, administración tópica sobre la córnea del conejo y el bloqueo nervioso en conejos, mediante los métodos de Bulbring, E. y Wajda, J., J. Pharm. and Exptl. Therap. 85, 78-84 (1945) y Chance, M.R.A. y Lobstein, H., J. Pharm. and Exptl. Therap. 82, 203 (1944).

En el procedimiento antes aludido de Block y otros, la lombriz de tierra, género lumbricus, se coloca en una solución del compuesto que se va a probar, durante un período de un minuto, se sumerge en agua destilada, se seca ligeramente con papel absorbente y se sujeta la cola en ácido clorhídrico al 0,0125N. La acción anestésica local se muestra por la ausencia de respuesta contráctil fuerte en la lombriz, y la duración de la acción se mide desde la aplicación del ácido hasta que se nota una respuesta. En el siguiente cuadro, se comparan los compuestos de la invención con el anestésico local conocido Lidocaína (acet-2,6-xiluro de dietilamino).



28 APR 1961

CUADRO I

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración de solución de prueba.</u>	<u>Tiempo promedio para respuesta (mins)</u>	<u>Ph de la solución</u>
Lidocaína	2,00%	2,0	6,69
	1,00%	4,0	6,68
	0,50%	7,0	6,68
3-trifluorometil-Benzato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol	5,00%	1,0	3,88
	0,08%	2,0	6,01
	0,04%	6,0	6,35
	0,02%	11,0	6,49
4-metilbenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol	5,00%	1,0	3,86
	0,62%	1,0	4,80
	0,31%	2,0	5,32
	0,16%	2,0	5,58
	0,08%	5,5	6,10
benzoato de 1,2-di-metil-4-pirazolidinol.	5,00%	4,0	3,57



Además, los ésteres benzoato novedosos de la presente invención de 4-pirazolidinóles, tienen un orden bajo de toxicidad que resulta en una proporción terapéutica favorable. La DL<sub>50</sub> aguda en ratones (ratones albinos hembra; Dublin Laboratory Animals, Inc., cepa o raza ICR) que pesan 20 a 24 g. se determina inyectando soluciones de los compuestos en la vena lateral de la colca a un volumen constante de 0,05 ml./10 g. de peso y a un régimen constante de 0,05 ml/10 segundos. Una comparación de la DL<sub>50</sub> de algunos de los compuestos de la invención con la Lidocaína, se muestra en el cuadro II.

CUADRO II

<u>Compuesto</u>	<u>DL<sub>50</sub> (Intravenoso)</u>
Lidocaína	45,7 mg/kg.
p-metoxibenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol	204,5 mg/kg.
p-clorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol	182,4 mg/kg.
p-trifluorometilbenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol	245,6 mg/kg.
p-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinol.	377,0 mg/kg.

Cuando los ésteres benzoato se administran intraperitonealmente, no mueren los animales a un nivel de dosis máximo de 1500 mg/kg.

La acción anestésica local determinada por administración intradérmica sobre conejillos de indias, se lleva a cabo en conejillos de indias hembras albinas



(Lightner Enterprises) que pesan 270 a 335 g. Se efectúan inyecciones intradérmicas utilizando concentraciones de 1, 3 y 10 mg/kg. El volúmen inyectado de todas las soluciones de prueba es de 0,2 ml. Un efecto anestésico local se produjo con todos los compuestos, mientras que la solución salina normal fue totalmente inactiva. Los resultados se dan en el cuadro II-A.

5

CUADRO II-A

Compuesto	Concen- tración mg/ml.	% de reducción en las respuestas, minutos después del tratamiento.-					
		0	5	15	30	60	
Lidocaína	1		35	15	4	0	
	3		62	19	6	0	
	10		58	70	15	0	
4-metoxibenzoato de 1,2-dietil-4-pira- zolidinol.	1		17	0	0	0	
	3		33	8	0	0	
	10		50	0	0	0	
4-clorobenzoato de 1,2-dietil-4-pira- zolidinol.	1		17	8	0	0	
	3		33	0	0	0	
	10		83	25	0	0	
4-trifluorometilben- zoato de 1,2-dietil -4-pirazolidinol.	1		0	8	0	0	
	3		33	8	8	0	
	10		75	42	8	0	

26



CUADRO II-A (cont.)

compuesto	Concen- tración mg/ml.-	% de reducción de las respuestas, minutos después del tratamiento.-			
		0	5	15	30
4-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pira- zolidinol.	1		50	8	0
	3		75	25	17
	10		67	58	17
					60

!  
ca  
!

28





28 April 1953

5

10

15

20

25

30

15.4.69

La presente invención contempla adicionalmente el uso de compuestos novedosos en mamíferos, en los que se desea la anestesia local. En anestesia tópica, como en preparaciones para aliviar el prurito, que contienen de 1 a 2% de los ésteres como sus sales, se preparan y pueden usarse como tales en atomizaciones, lociones y ungüentos. Las preparaciones útiles para infiltración, bloqueo nervioso, espinal, perdirural y anestesia caudal, usualmente se preparan como soluciones acuosas estériles de las sales de los ésteres, las soluciones conteniendo de 0,5% a 5% del ingrediente activo.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar ésteres benzoato novedosos de 4-pirazolidinoles. Otro objeto es proporcionar compuestos novedosos que, cuando se administran a mamíferos, proporcionan acción anestésica local con efectos laterales mínimos. Otro objeto más de la invención es proporcionar métodos para producir los ésteres benzoato novedosos de 4-pirazolidinoles y métodos para su utilización. Objetos adicionales se harán aparentes en lo sucesivo y otros más serán aparentes para los expertos en el arte.

En la definición de símbolos en la fórmula I anterior y en dondequiera que aparezcan en toda esta descripción, los términos tienen el siguiente significado:

El término "alquilo inferior" como se usa aquí incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive, preferentemente no más de seis átomos de carbono, y está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.



El término "alcoxi inferior" tiene la fórmula  
-O- - alquilo inferior.

El término "fenilalquilo inferior" se refiere a grupos tales como bencilo, feniletilo, o-metilbencilo, fenilpropilo y similares.

La invención también incluye sales ácidas de adición de las bases arriba definidas, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Dichas sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en el arte. Cuando los compuestos se van a usar como intermediarios para preparar otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, la toxicidad o no toxicidad de la sal es asunto sin importancia; cuando los compuestos se van a usar como productos farmacéuticos, se usan más convenientemente en la forma de sales ácidas de adición no tóxicas. Tanto las sales tóxicas como las no tóxicas, por lo tanto, están dentro del alcance de la invención. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición no tóxicas preferidas son aquellos que produce, cuando se combinan con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal a las dosis terapéuticas de las sales, de manera que las propiedades fisiológicas benéficas inherentes a las bases libres no se vicien por efectos laterales atribuibles a los aniones.

La base se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un solvente acuoso miscible, tal como etanol o isopropanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o la base se hace reaccionar con un exceso del ácido en un solvente acuoso inmiscible, tal como éter etílico o éter iso-



propílico, con la sal deseada separando directamente. Ejemplares de dichas sales orgánicas son las formadas con ácidos maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, metansulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, málico, citracónico, itacónico, hexámico, p-aminobenzóico, glutámico, esteárico y similares. Ejemplares de dichas sales inorgánicas son las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Los ésteres benzoato novedosos de 4-pirazolidinóles de esta invención, como se representan por la fórmula I anterior, se preparan mediante esterificación de 4-pirazolidinóles 1,2-disustituídos de la fórmula II:



en donde R es como se definió anteriormente.

Las hidrazinas disustituídas simétricas preparadas mediante métodos descritos en la literatura, se mezclan con epiclorohidrina en una proporción molar de alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1 y preperentemente 1,5:1 en un solvente orgánico inerte, seco, ilustrativamente en éter en un matraz seco.

El matraz se tapona y se deja reposar a una temperatura de alrededor de 0°C. a alrededor de 24°C. durante un período de alrededor de 4 días a alrededor de 24 días. Después del período de reacción, el clorhidrato



de hidrazina disustituída precipitado, se separa por filtración o el producto de reacción se trata con un exceso de una solución acuosa de carbonato de metal alcalino, el solvente orgánico se separa del material acuoso, se seca brevemente sobre un agente secador y se evapora y el aceite residual se destila al vacío para dar los 4-pirazolidinolos 1,2-disustituídos de la fórmula II.

En términos generales, el método para preparar los compuestos de la fórmula I es como sigue:

Se hace reaccionar un 4-pirazolidinol 1,2-disustituído con un ácido benzóico apropiadamente sustituido en un solvente orgánico inerte, ilustrativamente benceno, que contiene una cantidad catalítica de un ácido mineral o un ácido arilsulfónico y el agua formada durante el procedimiento de esterificación se separa azeotrópicamente. Después que se completa la reacción como se determina por la cantidad de agua recogida, la mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre un agente secador inerte, el solvente se separa y el éster crudo residual se purifica mediante procedimientos convencionales incluyendo destilación, cristalización, cromatografía y similares. Alternativamente, el ácido benzóico sustituido se convierte primero al halogenuro de ácido mediante reacción con un halogenuro de tionilo y el halogenuro de benzóilo sustituido así formado se hace reaccionar, después de purificación adecuada, con 4-pirazolidinol 1,2-disustituído. La mezcla de reacción procedente del último procedimiento se enfría en agua, se añade un exceso de un carbonato de metal, y el éster básico insoluble se extrae con un solvente orgánico y el éster se aísla y purifica como se

15.4.69

describió anteriormente.

En el método preferido para preparar los ésteres novedosos de la fórmula I, una solución del 4-pirazolidinol en piridina anhidra se trata con un libero exceso de un cloruro de benzoílo apropiadamente sustituido. La reacción inicial, que usualmente es exotérmica, se deja enfriar a la temperatura ambiente y la reacción se contempla calentando la mezcla de reacción sobre un baño de vapor durante un período de alrededor de 30 minutos a una hora, o permitiendo que la mezcla de reacción repose a la temperatura ambiente durante un período de alrededor de dos días a alrededor de cuatro días. La mezcla de reacción se vierte en agua, se añade una cantidad en exceso de un carbonato metálico, por ejemplo, carbonato de potasio, y el éster básico insoluble se extrae utilizando un solvente orgánico. El solvente orgánico se separa después de secar, utilizando un agente secador inerte, ilustrativamente sulfato de magnesio, y el éster residual se purifica mediante destilación o por conversión a una sal ácido de adición.

Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención, y no deben tomarse como limitadores en espíritu ni en alcance.

EJEMPLO 1

1,2-dimetil-4-pirazolidinol.

A un matraz de Erlenmeyer de 200 ml., seco, se colocan 100 ml. de éter anhidro, 15,8 g. (0,263 mol.) de 1,2-dimetilhidrazina y 16,2 g. (0,175 mol) de epiclorhidrina. Se coloca el matraz se coloca en el refrigerador a una temperatura de 4°C. durante un período de 10 días. La solución etérea se filtra hasta que esté libre de la sal precipitada y el filtrado 'etéreo se con-

centra al vacío sobre el baño de agua. El residuo oleoso se destila a 56°C. (0,1 mm.) para dar 7,4 g. (36,4%) de un aceite movable incoloro. Un picrato funde a 175-176°C. Análisis calculado para  $C_5H_{12}N_2O$ :

5  
C, 51,70; H, 10,41; N, 24,12\*  
Encontrado: C, 51,92; H, 10,53; N, 23,84.

#### EJEMPLO 2

##### 1,2-dietil-4-pirazolidinol.

10 Se colocan en un matraz de Erlenmeyer de 250 ml., seco, 90 ml. de éter anhidro y 16,1 g. (0,183 mol) de 1,2-dietilhidrazina y 11,3 g. (0,122 mol) de epíclorohidrina. Se taponan el matraz y se deja reposar a la temperatura ambiente durante una semana. Se trata la solución etérea con un exceso de solución acuosa de carbonato de potasio y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución etérea seca se evapora instantáneamente y el residuo oleoso se destila a presión reducida. Se recoge un total de 9,3 g. (53,0%) de producto a 53°C./0,03 mm.

15  
20 Análisis calculado para  $C_7H_{16}N_2O$ :  
C, 58,43; H, 11,18; N, 19,43;  
Encontrado: C, 58,18; H, 11,61; N, 19,18.

#### EJEMPLO 3

##### 1,2-dibencil-4-pirazolidinol

25 En un matraz de Erlenmeyer de 500 ml. se colocan 8,45 g. (0,091 mol) de epíclorohidrina, 200 ml. de éter anhidro y 38,7 g. (0,183 mol) de 1,2-dibencilhidrazina. El matraz de Erlenmeyer tapado con vidrio se almacena a la temperatura ambiente durante un período de



18 días. El sólido blanco precipitado que se separa se filtra y el éter se destila del filtrado a presión reducida utilizando un baño de agua, El residuo oleoso solidifica a una masa cerosa que funde a 80-84°C., después de cristalización en ligroína. El sólido obtenido después de cristalización en benceno pesa 10,0 g. (40,8% y funde a 91,5 - 92,0°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O$ :

C, 76,08; H, 7,51; N, 10,44;

10 Encontrado: C, 76,42; H, 7,67; N, 9,99.

#### EJEMPLO 4

#### 1,2-di-n-propil-4-pirazolidinol

15 De la misma manera que se señaló en los ejemplos 1 a 3, se prepara 1,2-din-propil-4-pirazolidinol a partir de 1,2-di-n-propilhidrazina y epiclorohidrina. La base libre es un aceite incoloro que destila a 60-62°C./0,05 mm.

Análisis calculado para  $C_9H_{20}N_2O$ :

C, 62,75; H, 11,70; N, 16,26;

20 Encontrado: C, 63,22; H, 12,18; N, 15,90.

#### EJEMPLO 5

#### 1,2-di-isopropil-4-pirazolidinol.

25 En la misma forma que se dió en los ejemplos 1 a 3, se prepara 1,2-diisopropil-4-pirazolidinol a partir de 1,2-di-isopropilhidrazina y epiclorohidrina. La base libre destila a 54°C./0,09 mm.

Análisis calculado para  $C_9H_{20}N_2O$ :

C, 62,75; H, 11,70; N, 16,26;

30

15.4.69

28 ABR.



Encontrado: C, 63,26; H, 11,78; N, 16,20.

EJEMPLO 6

1,2-di-isobutil-4-pirazolidinol.

5

De la misma manera que se señaló en los ejemplos 1 a 3, se prepara 1,2-diisobutil-4-pirazolidinol a partir de 1,2-di-isobutilhidrazina y epiclorhidrina. La base libre destila a 66°C/0,05 mm.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{24}N_2O$ :

10

C, 65,95; H, 12,08; N, 13,99;

Encontrado: C, 65,87; H, 11,96; N, 14,05.

EJEMPLO 7

1,2-difenetil-4-pirazolidinol

15

De la misma manera que se dió en el ejemplo 3, se prepara 1,2-difenetil-4-pirazolidinol a partir de 1,2-difenetilhidrazina y epiclorhidrina.

EJEMPLO 8

1,2-difenpropil-4-pirazolidinol

20

De la misma manera que se dió en el ejemplo 3, se prepara 1,2-difenpropil-4-pirazolidinol a partir de 1,2-difenpropilhidrazina y epiclorhidrina.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de benzoato de 1,2-dimetil-4-pirazolidinilo.

25

Se disuelven 3 g. (0,01 mol) de 1,2-dimetil-4-pirazolidinol en alrededor de 30 ml. de piridina anhidra. A esta solución se añade a gotas 1,5 g. de cloruro de

30

15.4.69



benzoilo (0,01 mol). Después que cesa la reacción exotérmica inicial, se calienta la solución sobre un baño de vapor durante alrededor de 30 minutos y después se vierte en un vaso de pico que contiene 30 ml. de agua. La solución se neutraliza con 20 ml. de solución al 5% de carbonato de sodio, se extrae con tres porciones de 50 ml. de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan y se evaporan al vacío. El aceite de color café residual se disuelve en éter absoluto y se hace pasar cloruro de hidrógeno seco gaseoso a través de la solución etérea para producir un aceite que solidifica a un sólido color canela. El éter se evapora para dar un producto crudo que funde a 153-157°C. después de secar. El producto cristaliza en una mezcla 1:1 de acetona y heptano para dar un sólido blanco amorfo que funde a 158-159,5°C. y pesa 2,2 g. (rendimiento de 75%).

Análisis calculado para  $C_{12}H_{17}N_2O_2Cl$ :

C, 56,14; H, 6,68; N, 10,91; Cl, 13,81;

Encontrado: C, 56,40; H, 6,79; N, 10,98; Cl, 13,90.

#### EJEMPLO 10

Clorhidrato de 4-nitrobenzoato de 1,2-dimetil-4-pirazolidinilo.

A un matraz que contiene 5 g. (0,05 mol) de 1,2-di-metil-4-pirazolidinol, se añaden 25 ml. de piridina anhidra y a esta solución se añaden 3,6 g. (0,043 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoílo. Se calienta la solución sobre un baño de vapor para efectuar la solución y después se calienta cuidadosamente sobre una llama abierta durante alrededor de cinco minutos. La solución café se vierte a una solución al 5% de bicarbonato de sodio. Se



5 extrae la solución con éter y el éter se evapora para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disuelve en etanol absoluto y se hace pasar cloruro de hidrógeno no seco gaseoso hacia la solución. Se evapora la solución al vacío y el aceite residual se disuelve en n-propanol y se enfría. El n-propanol se evapora al vacío para dar un sólido amarillo claro. La recristalización del sólido en una mezcla 1:1 de acetona-isopropanol da 2 g. (15%) de producto, p.f. 215-216°C.

10 Análisis calculado para  $C_{12}H_{16}N_3O_4Cl$ :

C, 47,77; H, 5,34; N, 13,94; Cl, 11,75;

Encontrado: C, 47,93; H, 5,51; N, 13,89; Cl, 11,90.

15 Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos a partir de los ingredientes señalados:

2-metoxi-4-nitrobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo, se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzoílo.

20 2-propoxi-4-nitrobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo, se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 2-propoxi-4-nitrobenzoílo.

#### EJEMPLO 11

Clorhidrato de benzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo.

25 A un matraz de Erlenmeyer de 50 ml., se colocan 12 g. (0,83 mol) de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y 15 ml. de pridina anhidra. Se añade cloruro de benzoílo (14,0 g.; 0,1 mol) lentamente a la solución en piridina. La solución se vuelve oscura y bastante caliente y se deja  
30 reposar a la temperatura ambiente durante el fin de semana



na. La mezcla se vierte en una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y se añade carbonato de potasio sólido hasta que cese el desprendimiento de dióxido de carbono. Se extrae la solución con éter etílico y el extracto se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se separa el éter y la piridina el vacío y se disuelve el residuo rojo oleoso en éter etílico anhidro y se hace pasar cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. Un aceite se separa y solidifica lentamente después de reposar durante alrededor de una semana. El sólido café se recristaliza repetidamente en acetona y produce 15,1 g. (64%) de producto que funde a 134-136°C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{21}N_2O_2Cl$ :

C, 59,04; H, 7,43; N, 9,84; Cl, 12,45;

Encontrado: C, 58,94; H, 7,36; N, 9,66; Cl, 12,46;

Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos a partir de los ingredientes señalados:

2-etoxi-4-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo, se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 2-etoxi-4-fluorobenzóilo.

2-propoxi-4-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 2-propoxi-4-fluorobenzóilo.

2-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 2-fluorobenzóilo.

3-fluorobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo se prepara a partir de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y cloruro de 3-fluorobenzóilo.

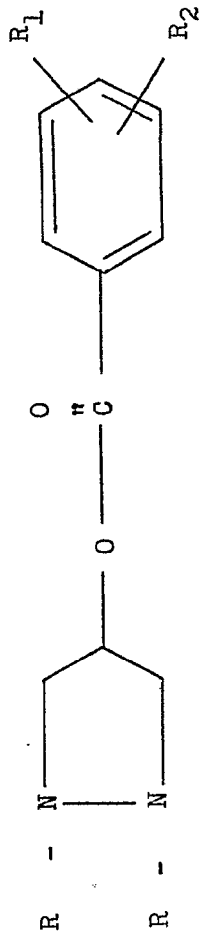


EJEMPLO 12-22

5 Se preparan los ejemplos 12 a 22 mediante métodos  
análogos a los descritos para los ejemplos 9 a 11. Los con-  
tenidos físicos de los ejemplos 12 a 22 se muestran en el  
Cuadro III:

CUADRO III.- Ejemplos 12 - 22

Esteres de 4-pirazolidinones 1,2-disustituídos



A N A L I S I S

Ejem- plo.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	p. f. (p.e.) %C.-	C		H		N		Cl		Miscelánea Calculado Encontrado.
					calc. Encont	calc. Encont	calc. Encont	calc. Encont	calc. Encont	calc. Encont			
12 <sup>1</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-F	H	134-136	55,72 55,63	6,65 6,54	9,28 9,21	11,71 11,71				F, 6,27 F, 6,46	
13 <sup>2,5</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	131-132,5	46,24 46,16	4,07 4,03	12,84 12,92					F, 10,45 F, 10,62	
14 <sup>3</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	126-127	63,42 63,59	8,58 8,20	8,22 8,39	10,40 10,47					
15 <sup>4</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O	H	50-52	68,23 68,31	9,04 9,06	8,38 8,37						

28



CUADRO III (Cont.)

A N A L I S I S

Ejemplo	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	p. f. (p.e.) °C.-	C	H		N		Cl		Miscelánea Calculado Encontrado.
						calc. Encct.	Encont.	calc. Encont.	Encont.	calc. Encont.	Encont.	
164	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Cl	4-Cl	(126-128/ 0,02 mm)	53,01 53,14	5,72 5,65	8,83 9,01	22,35 22,47				
172	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	H	139-140	49,70 49,74	4,97 4,97	13,80 13,89					
18 <sup>1</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	186-188	70,49 70,37	6,16 6,29	6,85 6,97	8,67 8,82				
19 <sup>1</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-F	H	182-183	67,52 67,65	5,67 5,77	6,56 6,56	8,31 8,40			F, 4,45 F, 4,55	
20 <sup>1</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H	133-135			8,92 9,15					
21 <sup>1</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub>	H	144-147			7,90 7,81					
22 <sup>1</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	H	164-165			8,77 8,92					

1 Análisis de sal clorhidrato

2 Análisis de picrato

3 Análisis de solvato de semiciclohexano de sal clorhidrato.

4 Análisis de base libre

5 Punto de fusión de picrato.



EJEMPLO 23

28



4-aminobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo

5 En un matraz de Erlenmeyer de 125 ml., se colocan 28,8 g (0,2 mol) de 1,2-dietil-4-pirazolidinol y alrededor de 30 ml. de piridina anhidra y 38 g. (0,2 mol) de cloruro de 4-ndtrobenzoílo, se añaden lentamente. La mezcla de reacción se vuelve caliente y se vuelve rojo oscura. Después de enfriar en un baño de agua helada, el material se calienta en el baño de vapor durante alrededor de 15 minutos, tiempo en el cual solidifica. El matraz se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se disuelve el solido en alrededor de 100 ml. de agua y la solución se satura con carbonato de potasio. El aceite rojo oscuro que se separa se extrae con éter, se seca y se evapora instantáneamente. El aceite rojo residual se transfiere a una botella de presión que contiene una suspensión de 0,5 g. de PtO<sub>2</sub> en 150 ml. de metanol. Se sacude la botella en el aparato de Parr en una atmósfera de hidrógeno. Se recoge un total de 19,50 kg. (90% del teórico) de hidrógeno en una hora. No se recoge cantidad apreciable de hidrógeno por sacudimiento adicional. Se filtra la mezcla y se concentra para dar un sólido de color gris-verde. El rendimiento del sólido crudo es de 47,3 g. El compuesto se recristaliza en alrededor de un litro de ciclohexano para dar 37 g. (69%) de sólido que funde a 82-85°C.

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:

C, 63,85; H, 8,04; N, 15,96;

Encontrado: C, 63,92; H, 8,15; N, 15,88

Utilizando el procedimiento de reducción catalítica descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos a partir de los ingredientes señalados.

15.4.69



dos:

2-metoxi-4-aminobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo se prepara mediante hidrogenación catalítica de 2-metoxi-4-nitrobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo.

2-propoxi-4-aminobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo se prepara mediante hidrogenación catalítica de 2-propoxi-4-nitrobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo.

#### EJEMPLO 24

4-(n-butilamino)-benzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo.

A un matraz de fondo redondo, de 500 ml. de tres cuellos, equivalentes de 30 g. (0,11 mol) de p-aminobenzoato de 1,2-dietil-4-pirazolidinilo, 130 ml. de benceno y 31 ml. (0,50 mol) de ácido acético glacial, se colocan. Se añade polvo de zinc pulverizado (32 g.; 0,50 mol) y los contenidos del matraz se agitan mecánicamente al reflujo mientras se añade n-butiraldehído (13,3 ml. 0,15 mol), durante un período de dos horas. Se agita la mezcla durante alrededor de dos horas más, y después se filtra, mientras está caliente, a través de un papel filtro acanalado. El filtrado se trata con solución al 20% de hidróxido de potasio, hasta que la capa acuosa sea básica al litmo. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora instantáneamente. El aceite amarillo claro que queda se solidifica por almacenamiento durante la noche a un sólido de color canela claro. El sólido se recristaliza en ciclohexano para dar 20 g. (55%) de producto; p.f. 61-63°C. Se prepara un picrato y se recristaliza en alcohol absoluto; p. f. 132-133°C.



Análisis de éster: Calculado para  $C_{18}H_{29}N_3O_2$ :

C, 67,68; H, 9,15; N, 13,15;

Encontrado: C, 67,67; H, 9,13; N, 13,07

Análisis de picrato: Calculado para  $C_{24}H_{32}N_6O_9$ :

C, 52,55; H, 5,88; N, 15,32;

Encontrado: C, 52,68; H, 5,73; N, 15,33.

5

10

Se pueden hacer varias modificaciones en -  
la presente invención, sin separarse de su espíritu ni de  
su alcance, y debe entenderse que la invención está li-  
mitada solamente por el alcance de las reivindicaciones  
anexas.

15

Esta solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en los Estados Unidos de América, el día 9 de -  
mayo de 1.968, bajo el número 728.065, se acoge a los -  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre -  
Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

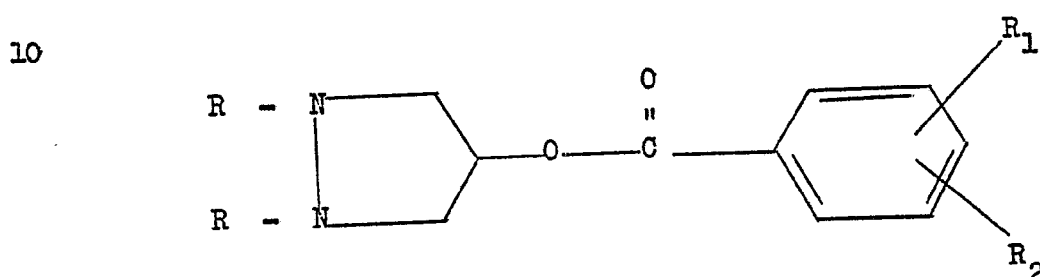
30

Los puntos de Invención propia y nueva, -



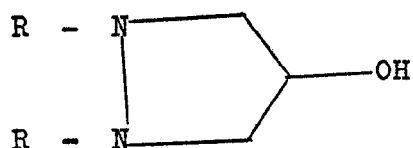
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, -- son los siguientes:

- 5 1.- Un procedimiento para la prepara-  
ción de un compuesto seleccionado del grupo de ésteres benzoato de 4-pirazolidinoles 1,2-disustituídos que tie-  
nen la fórmula

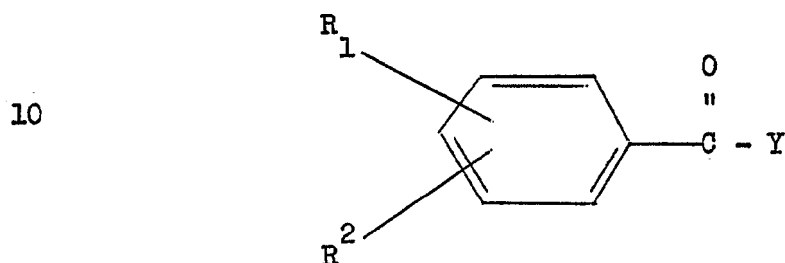


- en donde R se selecciona del grupo que consiste de al-  
quilo inferior y fenilalquilo inferior; R<sub>1</sub> se seleccio-  
na del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, alquilo  
inferior, alcoxi inferior, halógeno que tiene un peso -  
20 atómico menor de 80, amino, alquilo inferior-amino y --  
trifluorometilo, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que con-  
siste de hidrógeno, alcoxi inferior y halógeno que tie-  
ne un número atómico inferior a 80, que comprende mez-  
clar y hacer reaccionar entre sí un 4-pirazolidinol 1,2  
25 -disustituído de la fórmula

30



5 en donde R es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



15 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definió anteriormente, y Y se selecciona del grupo que consiste de halógeno e hidroxí.

2.- Un procedimiento como se definió en la reivindicación 1, en el cual Y es halógeno.

20 3.- Un procedimiento como se definió en la reivindicación 2, en el cual los reactivos se mezclan y se hacen reaccionar entre sí en piridina anhidra.

4.- Un procedimiento como se definió en la reivindicación 1, en el cual Y es hidroxí.

25 5.- Un procedimiento como se definió en la reivindicación 4, en el cual los reactivos se mezclan y se hacen reaccionar entre sí en un solvente orgánico capaz de separar azeotrópicamente el agua formada en la reacción.

30 6.- Un procedimiento para la preparación

