

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

367846



Memoria descriptiva

29 MAR. 1969

A 61  
K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

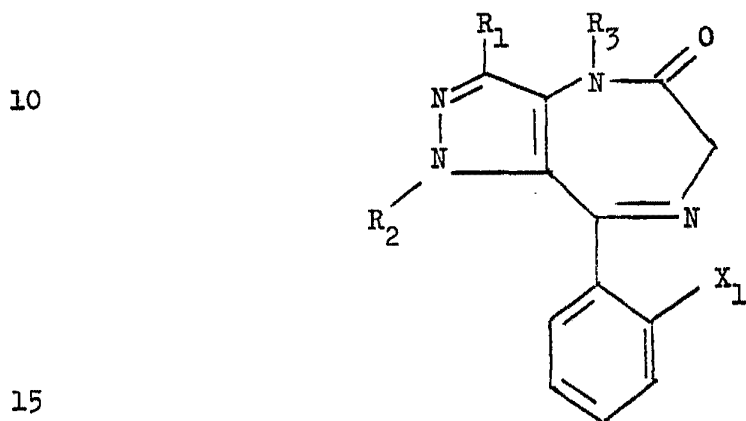
entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE PIRAZOLODIAZEPINONA" (Clase Internacional C07d)



El presente invento se refiere a nuevos compuestos nitrogenados heterocíclicos que son útiles en calidad de agentes farmacológicos, y a métodos para su producción. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula



I

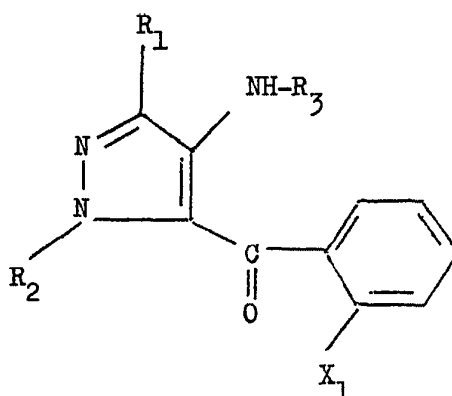
20 y a sus sales farmacéuticamente aceptables; en que  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcoholilo que tiene menos de 4 átomos de carbono o alilo,  $R_3$  es hidrógeno o metilo, y  $X_1$  es hidrógeno, cloro o trifluorometilo.

25 De acuerdo con el invento, se producen compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula precedente haciendo reaccionar un compuesto de 4-amino-5-aroilpirazol que tiene la fórmula

30



5



10

II

15 con un éster de alcoholo inferior de glicina; en que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  está definido como anteriormente. El éster de glicina puede ser utilizado en forma de base libre o en forma de sal por adición de ácido, prefiriéndose la forma de sal por adición de ácido. La sal de éster  
20 de glicina individualmente preferida es el clorhidrato de éster etílico de glicina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un catalizador básico en un medio disolvente básico. Catalizadores apropiados para este fin son diversas aminas secundarias alifáticas, aromáticas y heterocíclicas, tales como dietilamina, dipropilamina, N-metilanilina, N-etilanilina, piperidina, pirrolidina, y mezclas de éstas. El catalizador preferido es piperidina. Disolventes apropiados son diversas aminas terciarias, tales como trietilamina, tributilamina, N,N-  
25 -dimetilanilina, piridina, quinoleína y mezclas de estos.  
30



La piridina es un disolvente preferido. La temperatura y la duración de la reacción no son críticas y pueden variar ampliamente, la temperatura entre 50 y 150°C y la duración entre una hora y aproximadamente 48 horas. En el disolvente de piridina preferido, la reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y a esta temperatura está completa esencialmente después de aproximadamente 16 a 30 horas.

Aunque se pueden emplear cantidades equivalentes de reaccionantes, se obtienen los mejores resultados con un exceso de moderado a grande del éster de glicina. No es crítica la cantidad de amina secundaria utilizada como catalizador.

Los compuestos de 4-amino-5-aroilpirazol que tienen la fórmula II anterior, que se requieren como materiales de partida en el procedimiento precedente, pueden ser preparados por una variedad de métodos. Un procedimiento general para la preparación de los 4-amino-5-benzoilpirazoles, es decir los compuestos de la fórmula II en que tanto R<sub>3</sub> como X<sub>1</sub> son hidrógeno, es el siguiente: El éster etílico de un ácido 2,4-dioxoalcanoico que tiene la fórmula

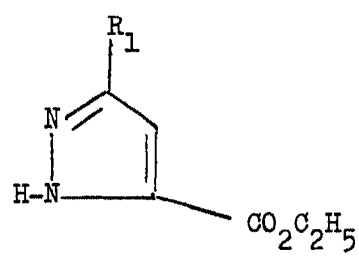


III

es hecho reaccionar con hidrazina para dar un éster de

ácido pirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula

5

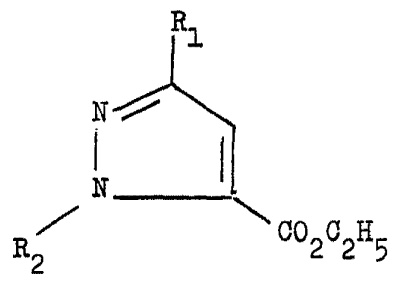


10

IV

el cual a su vez es hecho reaccionar con un agente alcohilante, tal como un halogenuro, sulfato o hidrocarburo-sulfonato de alcohol o alilo para introducir un grupo alcohol o alilo en la posición 1, dando un compuesto de éster de ácido pirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula

20



25

V

Este compuesto intermedio de éster es hidrolizado para dar el ácido carboxílico libre correspondiente, que des-

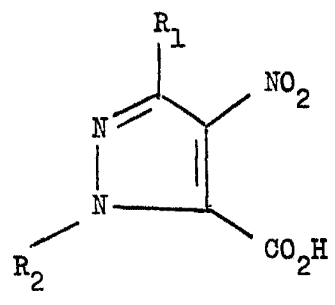
29



pués es hecho reaccionar con ácido nítrico en ácido sulfúrico para dar un ácido 4-nitropirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula

5

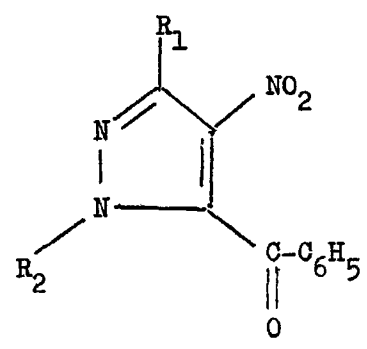
10



VI

15 Este compuesto intermedio es hecho reaccionar después con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, y el compuesto intermedio de cloruro de 4-nitropirazol-5-carbonilo que se obtiene es hecho reaccionar con cloruro de aluminio y benceno para dar un  
20 5-benzoil-4-nitropirazol que tiene la fórmula

25



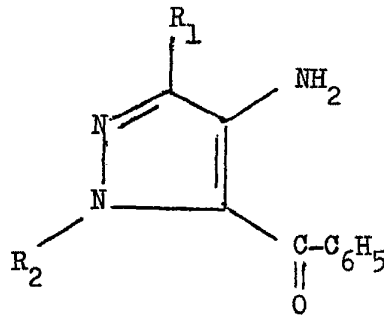
VII

30

que finalmente es hecho reaccionar con un agente reductor apropiado para reducir el grupo nitro y proporcionar el material de partida deseado de 4-amino-5-benzoil-pirazol que tiene la fórmula



5



10

15

### VIII

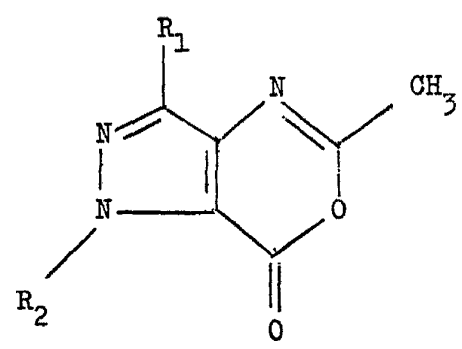
Estos materiales de partida, así como los 4-amino-5-(orto-clorobenzoil)pirazoles y 4-amino-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-toluoil)pirazoles, pueden ser preparados también por la siguiente modificación del procedimiento anterior. El compuesto de ácido 4-nitropirazol-5-carboxílico de fórmula VI es reducido, por ejemplo, por reacción con hiposulfito de sodio, para dar el correspondiente ácido 4-aminopirazol-5-carboxílico, el cual a su vez es hecho reaccionar con anhídrido acético para proporcionar una pirazolo[4,3-d][1,3]oxazin-7-(1H)-ona que tiene la fórmula

25

30



5  
10

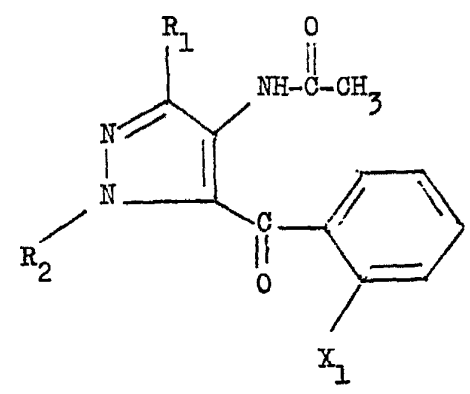


IX

15  
20

Este compuesto intermedio de pirazolooxazinona es hecho reaccionar a continuación con bromuro de fenilmagnesio, bromuro de orto-clorofenilmagnesio, o bromuro de alfa, alfa, alfa-trifluoro-orto-tolilmagnesio, y el producto de reacción es hidrolizado para dar un 4-acetamido-5-aroilpirazol que tiene la fórmula

25  
30



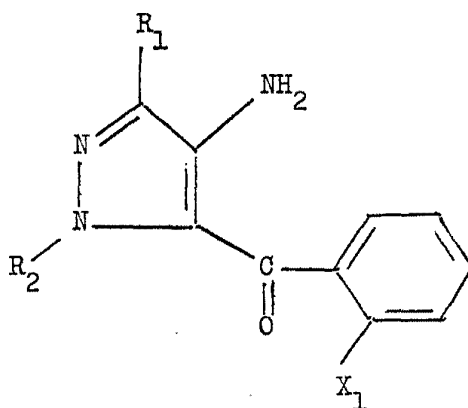
X

que finalmente es hidrolizado por reacción con ácido clor-  
hídrico para eliminar el grupo acetoilo y proporcionar el  
deseado material de partida de 4-amino-5-aroilpirazol que  
tiene la fórmula



5

10



15

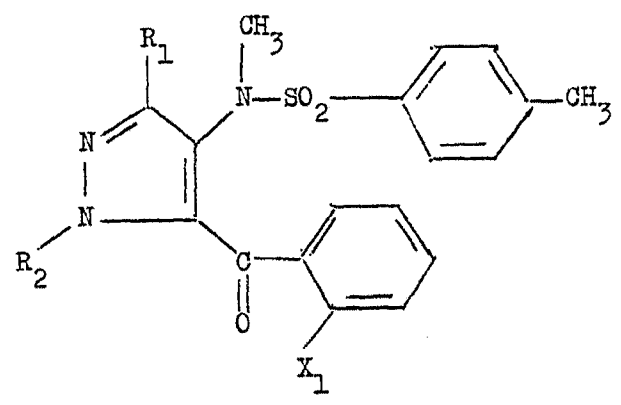
XI

Los materiales de partida de 5-aroil-4-(N-metilami-  
no)pirazol pueden ser preparados de la siguiente manera.  
El 4-amino-5-aroilpirazol de fórmula XI anterior es hecho  
reaccionar con cloruro de para-toluen-sulfonilo para dar  
el correspondiente 5-aroil-4-(para-toluensulfonamido)pi-  
razol y este compuesto intermedio es hecho reaccionar con  
un agente metilante, tal como yoduro de metilo, en presen-  
cia de una base para dar el correspondiente compuesto in-  
termedio de 5-aroil-4-(N-metil-para-toluensulfonamido) pi-  
razol que tiene la fórmula

30



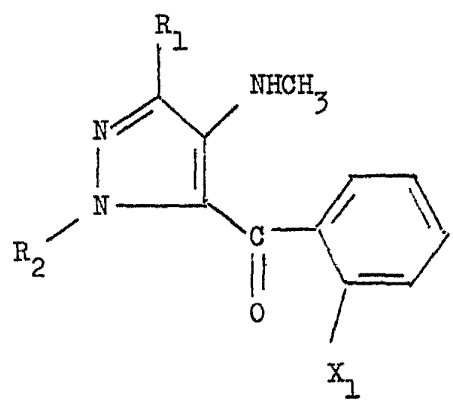
5  
10



XII

15 que es hecho reaccionar con naftalida de sodio en un disolvente etéreo para eliminar el grupo para-toluenosulfonilo y proporcionar el deseado material de partida de 5-arcoil-4-(N-metilamino)pirazol que tiene la fórmula

20  
25



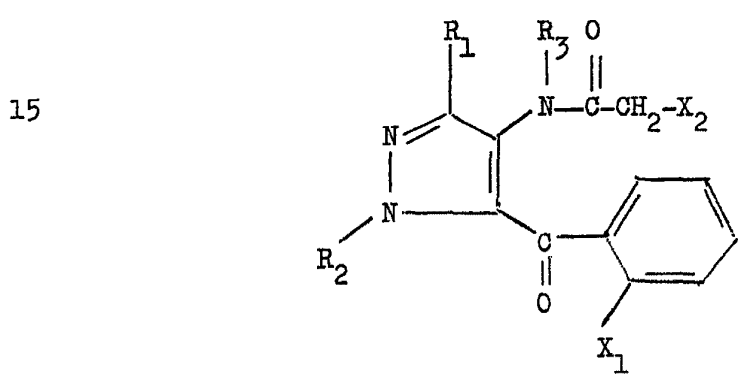
XIII

30




Los precedentes procedimientos, así como ciertas modificaciones de ellos, y procedimientos afines, están descritos con detalle a continuación para la preparación de compuestos individuales. En las fórmulas III a XIII, los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $X_1$  tienen los mismos significados que se dan anteriormente.

También de acuerdo con el invento, compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula I anterior se producen haciendo reaccionar un compuesto de 5-aroil-4-(2-haloacetamido)pirazol que tiene la fórmula

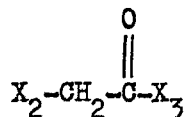


XIV

o una sal del mismo, con amoníaco; en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  tienen los significados antes mencionados, y  $X_2$  es bromo, cloro o yodo y preferiblemente, bromo. La reacción se lleva a cabo de la mejor manera en un medio disolvente no reactivo. Disolventes apropiados incluyen alcanoles inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol;

amidas terciarias, tales como N,N-dimetilacetamida <sup>2</sup> N-MA   
metil-2-pirrolidinona; éteres, tales como dioxano, tetra-  
hidrofurano, y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos haloge-  
nados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y te-  
5 tracloruro de carbono; así como mezclas de éstos. También  
se puede utilizar como disolvente amoníaco anhidro líquido  
en exceso. Un disolvente preferido es metanol. La tempera-  
tura no es crítica y puede variar entre -40 y 100°C, pre-  
firiéndose una temperatura dentro del margen de 15 a  
10 30°C. Similarmente, la duración de la reacción no es crí-  
tica, y a una temperatura dentro del margen preferido, la  
reacción está completa esencialmente después de aproxima-  
damente 12 a 18 horas. Para obtener los mejores resulta-  
dos, se emplea un gran exceso de amoníaco.

15 Los compuestos de 5-aroil-4-(2-halo-acetamido)pirazol  
y sus sales, utilizados anteriormente como materiales de  
partida, son preparados haciendo reaccionar un compuesto  
de 4-amino-5-aroilpirazol que tiene la fórmula II anterior  
con un compuesto de halogenuro de haloacetilo que tiene  
20 la fórmula



25

XV

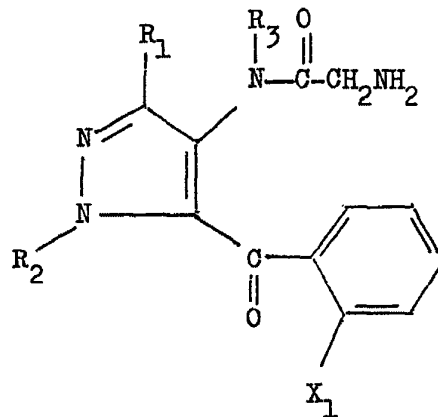
en que X<sub>2</sub> es tal como se define anteriormente y X<sub>3</sub> es bro-  
30 mo o cloro.



También de acuerdo con el invento, los compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula I anterior se producen por cierre de ciclo de un compuesto de 4-(2-aminoacetamido)-5-aróilpirazol que tiene la fórmula

5

10



15

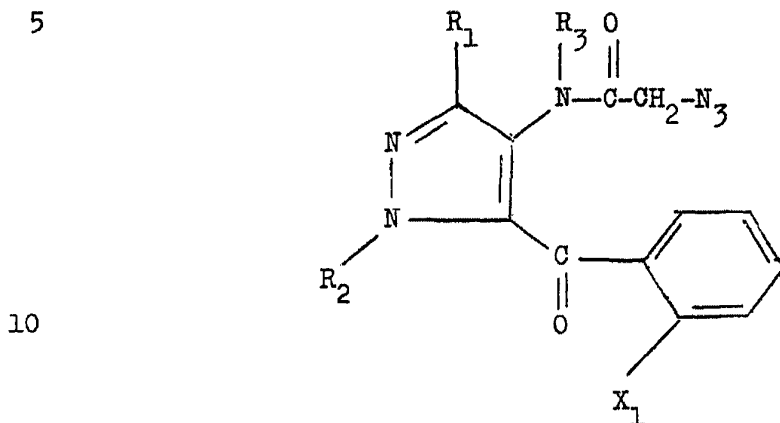
XVI

en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  tienen los mismos significados que se dan anteriormente. El cierre de ciclo tiene lugar con facilidad bajo condiciones neutras o alcalinas por un amplio margen de temperaturas. A causa de que el cierre de ciclo es rápido incluso a la temperatura ambiente, el 4-(2-aminoacetamido)-5-aróilpirazol no es normalmente aislado como tal sino que es preparado "in situ" bajo condiciones en las que tiene lugar con facilidad el cierre de ciclo. En un método, una sal, tal como el dibromhidrato o el diclorhidrato, de uno de los compuestos de fórmula XVI, es hecha reaccionar con una cantidad suficiente de base para neutralizar la sal, después de lo cual la



base libre 4-(2-aminoacetamido)-5-arcilpirazol es liberada y experimenta cierre de ciclo. La reacción de sal con base se realiza de la mejor manera en un medio disolvente, que puede ser agua o un alcanol inferior acuoso. Se puede utilizar uno cualquiera de un cierto número de bases, incluyendo carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalino-térreo, tales como hidróxido de magnesio. La base preferida es un hidróxido de metal alcalino acuoso. Se utiliza normalmente un gran exceso de la base, ya que la reacción de cierre de ciclo se realiza con la máxima rapidez cuando la mezcla de reacción es fuertemente alcalina. La temperatura no es crítica, y la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente a la temperatura ambiente, es decir sin caldeo ni refrigeración externos. La duración de la reacción depende de la cantidad de base empleada, pero el progreso de la reacción puede ser vigilado con facilidad mediante espectroscopia de ultravioletas. Un espectro de ultravioletas del material de partida de sal de 4-(2-aminoacetamido)-5-arcilpirazol en solución muestra un máximo de absorción a aproximadamente 260 m  $\mu$ ; cuando este material de partida es convertido en el producto de pirazolodiazepinona, este máximo desaparece y es reemplazado por un máximo a aproximadamente 300 m  $\mu$ , cuando se observa en solución ácida.

En otro método para realizar el cierre de ciclo, un compuesto de 5-arcil-4-(2-azido-acetamido)pirazol que tiene la fórmula



XVII

15

20

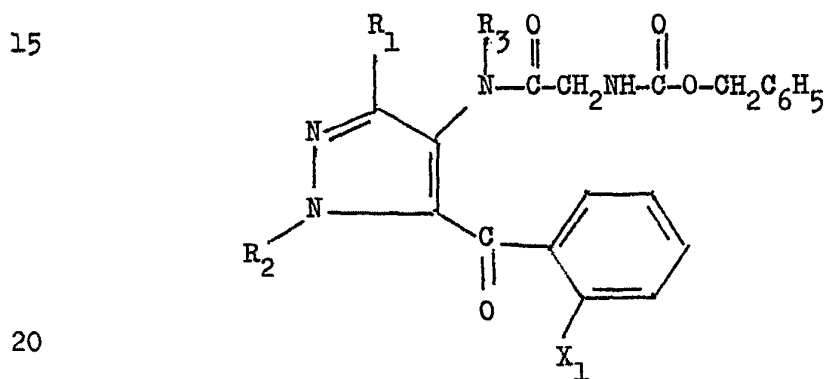
25

30

es hidrogenado catalíticamente en un medio neutro, después de lo cual se forma la base libre 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol y experimenta cierre de ciclo; en que cada uno de los  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  tienen los mismos significados que se dan anteriormente. La hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de alcohol inferior, tal como metanol. El catalizador es preferiblemente níquel Raney, aunque se pueden utilizar también otros catalizadores que se emplean normalmente para la reducción de azidas. La hidrogenación se puede realizar con facilidad a la temperatura ambiente, es decir sin caldeo externo, con hidrógeno suministrado a la mezcla de reacción bajo presión. Una presión de hidrógeno de aproximadamente  $3,5 \text{ kg/cm}^2$  proporciona resultados satisfactorios. La hidrogenación se continúa hasta que ya no se absorbe más

hidrógeno.

Las sales de 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol que se utilizan en la práctica del procedimiento de cierre de ciclo antes descrito se preparan de un cierto número de maneras. Por ejemplo, los dibromhidratos, que son las sales preferidas, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de 4-amino-5-aroilpirazol que tiene la fórmula II anterior, con N-(carbобензоxi)glicina en la presencia de N,N'-díciclohexilcarbodiimida para dar un compuesto de 5-aroil-4-/2-(carbобензоxi-amino)-acetamido/pirazol que tiene la fórmula



XVIII

25 que a continuación es hecho reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético para dar la sal de dibromhidrato deseada. Se pueden obtener entonces, si se desea, otras sales a partir del dibromhidrato por intercambio de aniones sobre una resina de intercambio de iones apropiada.

30 Otras sales de 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol

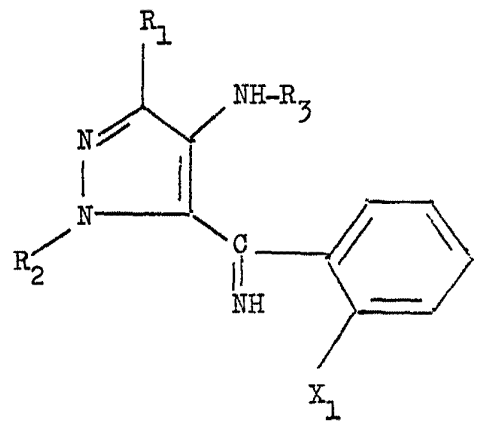
29  29

pueden ser preparadas reduciendo un 5-aroil-4-(2-azido-  
acetamido) pirazol que tiene la fórmula XVII bajo condicio-  
nes ácidas, tales como por ejemplo por reacción con cloruro  
estannoso y ácido clorhídrico o con ácido fórmico en pre-  
sencia de paladio o carbón vegetal. Cuando se preparan de  
esta manera, lo más conveniente es hacer reaccionar la sal  
obtenida directamente con una base tal como se describe  
anteriormente, sin aislamiento.

Los 5-aroil-4-(2-azidoacetamido) pirazoles de fórmula  
XVII se preparan haciendo reaccionar un 5-aroil-4-(2-ha-  
loacetamido)-pirazol que tiene la fórmula XIV con azida  
de sodio en un medio disolvente no reactivo, tal como sul-  
fóxido de dimetilo.

También de acuerdo con el invento, compuestos de pi-  
razolodiacetona de la fórmula I se producen haciendo  
reaccionar un compuesto de 4-amino-5-bencimidoilpirazol  
que tiene la fórmula

20



25

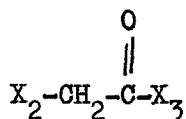
XIX

30

con un compuesto de halogenuro de haloacetilo que tiene la fórmula



5



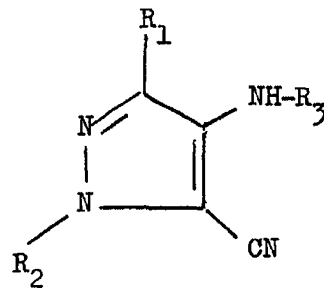
en presencia de una base; en que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  
10  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  tienen los mismos significados que se dan anteriormente. La reacción se lleva a cabo de la mejor manera en un medio disolvente. Disolventes apropiados incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; hidrocarburos clorados, tales como diclorometano y  
15 cloroformo; y éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, y dietilenglicol dimetil éter; así como mezclas de estos. Un disolvente preferido es diclorometano. Bases apropiadas para utilizarse en la reacción son los hidróxidos de metales alcalinos, prefiriéndose una solución  
20 acuosa de hidróxido de sodio. La reacción se desarrolla con facilidad a una temperatura dentro del margen de  $-10$  a  $40^\circ\text{C}$ , y a dichas temperaturas está completa esencialmente después de aproximadamente 2 a 5 horas. Se pueden emplear cantidades equimolares de los reactivos; sin em-  
25 bargo, para obtener los mejores resultados, se deberá utilizar un exceso de base desde moderado a grande.

Los materiales de partida de 4-amino-5-bencimidazolpirazol se preparan haciendo reaccionar un 4-amino-5-cianopirazol que tiene la fórmula

30



5

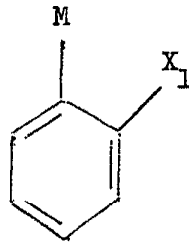


10

XX

con un compuesto organometálico arílico que tiene la fórmula

15



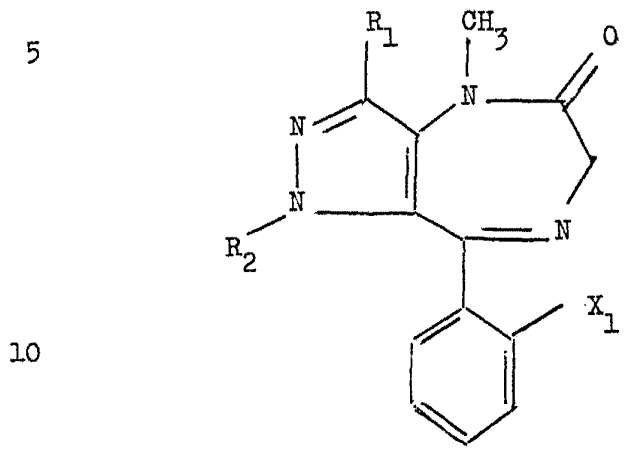
20

XXI

e hidrolizando el producto de reacción bajo condiciones neutras y suaves; en que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  es tal como se define anteriormente, y  $M$  representa litio o  $-MgBr$ . Los 4-amino-5-cianopirazoles de la fórmula XX se preparan por una variedad de métodos, tal como se ilustran con detalle a continuación.

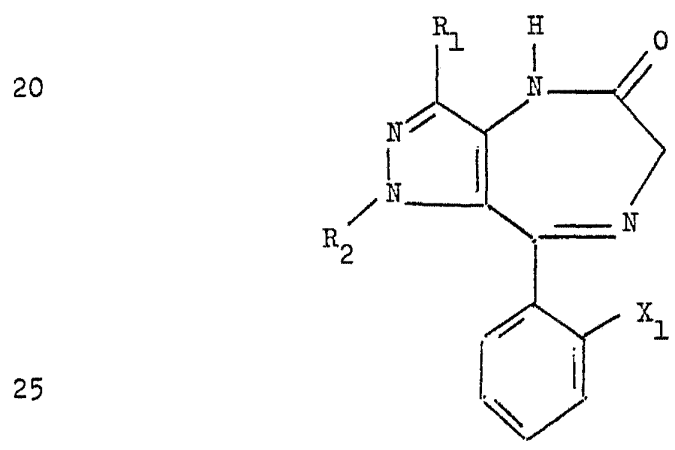
También de acuerdo con el invento, compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula

30



XXII

15 se producen haciendo reaccionar un compuesto de pirazolo-  
diazepinona que tiene la fórmula



XXIII

30 con un agente metilante en la presencia de una base; en



que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $X_1$  tienen los mismos significados que se dan anteriormente. Ejemplos de agentes metilantes que se pueden utilizar son un halogenuro de metilo, especialmente yoduro de metilo, sulfato de metilo, y un hidrocarburosulfonato de metilo, tal como metanosulfonato de metilo y para-  
5 toluensulfonato de metilo. Bases que se pueden utilizar incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de litio, amidas de metales alcalinos, tales como amida de sodio y amida de potasio, y alcóxidos  
10 de metales alcalinos. De éstos, se prefiere el hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo de la mejor manera en un medio disolvente no reactivo, que puede ser una amida terciaria, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metil-2-pirrolidinona; un éter, tal como  
15 éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; un hidrocarburo aromático, tal como benceno y tolueno; sulfóxido de dimetilo; y mezclas de éstos. Disolventes preferidos son N,N-dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo. La temperatura y la duración de la reacción no son críticas y pueden  
20 variar ampliamente, la temperatura desde 0 a 100°C y la duración desde una hora a aproximadamente 48 horas. La reacción se puede llevar a cabo de modo conveniente a la temperatura ambiente, es decir sin caldeo ni refrigeración  
25 externos, y a esta temperatura está completa esencialmente después de aproximadamente 4 horas pero opcionalmente puede continuarse hasta 16 horas para asegurar el completamiento. Se pueden emplear cantidades equimolares de reactivos y de base, aunque no es perjudicial un ligero exceso de uno cualquiera de ellos. Para obtener  
30 rendimientos óptimos, es deseable utilizar un pequeño ex-

ceso tanto del agente metilante como de la base.

29



Los compuestos del invento pueden existir en la forma libre que tiene la fórmula I anterior o en la forma de una sal por adición de ácido. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman por reacción de los compuestos de pirazolodiazepinona libres con uno cualquiera de un número de ácidos inorgánicos, incluyendo ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, y con ciertos ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido metanosulfónico, bencenosulfónico y para-  
-toluensulfónico.

Los compuestos de pirazolodiazepinona libres de fórmula I en que  $R_3$  es hidrógeno forman también sales farmacéuticamente aceptables por reacción con una base fuerte. Bases fuertes apropiadas para este fin incluyen hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio; alcoxidos de metal alcalino; e hidróxidos de metal alcalino-térreo.

Los compuestos de pirazolodiazepinona libres y sus sales pueden diferir algo en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás son equivalentes para los fines del invento.

Los compuestos del invento son nuevos compuestos químicos que son útiles en calidad de agentes farmacológicos. Como tales, ejercen un efecto depresor sobre el sistema nervioso central que está mostrado por su aptitud para impedir el desarrollo de convulsiones en animales de laboratorio después de la administración de pentametilentetra-



zol y también por su aptitud para superar el comportamiento inhibido en animales puestos en una situación productora de ansiedad.

La actividad anticonvulsiva de los compuestos del invento es medida en un ensayo normal que se lleva a cabo esencialmente tal como se describe por Chen y otros, A.M.A Archives of Neurology and Psychiatry, volumen 66, páginas 329-337 (1951), y volumen 68, páginas 498-505 (1952) y por Chen y otros, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, volumen 103, páginas 54-61 (1951). En este ensayo, a cada una de un grupo de 5 ratas se administra una dosis oral medida de un compuesto de ensayo, disuelto en agua o suspendido en goma acacia, seguido 30 minutos más tarde por una dosis subcutánea de 93 mg/kg de pentametilentetrazol. Esta cantidad de pentametilentetrazol produce rápidamente convulsiones en 98 a 100% de las ratas testigo no tratadas. Los animales tratados son observados después visualmente durante 30 minutos después de la administración de pentametilentetrazol, y se juzga la actividad anticonvulsiva anotando el tiempo de iniciación y la severidad de las contracciones convulsivas colónicas y el número de animales completamente protegidos de las convulsiones. La actividad de un compuesto de ensayo en cada nivel de dosis es calificado de la siguiente manera: 4+, protección de todas las 5 ratas; 3+, protección de 3 ó 4 ratas; 2+, protección de 1 ó 2 ratas; 1+, retardo en la iniciación; 0 : ningún efecto.

Los resultados obtenidos para algunos compuestos representativos del presente invento cuando se ensayan por el procedimiento precedente, están mostrados en la si-



guiente tabla. Los compuestos en la tabla están identificados por referencia a los ejemplos que siguen, en que se describe la preparación de cada uno de ellos.

5

ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>	<u>Calificación</u>
10	Ejemplo 1	32	4+
		16	4+
		8	4+
		4	0-1+
	Ejemplo 2	32	4+
15		16	4+
		8	4+
		4	4+
		2	0
	Ejemplo 3(a)	63	4+
		32	3-4+
20		16	1+
		8	0
	Ejemplo 12 <sup>⌘</sup>	63	4+
		32	4+
		16	2-3+
25		8	0

(⌘) Administrado en forma de la sal de clorhidrato.

30



La actividad anti-ansiedad de los compuestos del in-  
vento es determinada en un ensayo que mide el consumo de  
alimentos por parte de ratas que han sido puestas en una  
situación productora de ansiedad. En este ensayo, ratas  
5 albino macho Holtzman recientemente llegadas son dejadas  
ajustarse al ambiente de laboratorio durante al menos  
tres días antes del ensayo. Cuando son ensayados, los ani-  
males son experimentalmente cándidos, no se encuentran  
bajo ningún estado de carencia dietética, y pesan aproxi-  
10 madamente 230 g. Después de ajustar al ambiente de labora-  
torio normal, a cada una de un grupo de 8 ratas se admi-  
nistra una dosis medida de compuesto de ensayo, disuelta  
en agua o suspendida en methocel acuoso al 0,2%, por in-  
tubación oral, y es colocada inmediatamente en una jaula  
15 de metabolismo individual. Se deja un período de 30 minu-  
tos para la absorción del compuesto de ensayo. Después  
se proporciona a cada animal acceso a un preparado lácteo  
en un tubo graduado y calibrado. El preparado consiste en  
una parte de leche condensada edulcorada y en dos partes  
20 de agua. La ingestión total de leche de cada animal des-  
pués de una hora y después de dos horas es registrada y  
comparada con la de un grupo de 8 animales testigo no  
tratados. Los animales son observados también en cuanto a  
cualesquiera signos y síntomas de comportamiento tosco.  
25 Una ingestión de leche mayor que la normal por parte de  
los animales tratados es considerada como una indicación  
de que el compuesto de ensayo, actuando sobre los siste-  
mas cerebrales inhibitorios, ha suprimido la tendencia  
natural de los roedores a quedar inmovilizados en una  
30 nueva situación productora de ansiedad, tal como se re-



presenta en el ensayo por el aislamiento de la jaula de metabolismo. Una dosis determinada de compuesto de ensayo es considerada activa si provoca una cantidad media de ingestión mayor de 5,0 ml por animal al final de la primera hora del ensayo. Durante este mismo período, los testigos no tratados consumen normalmente entre 2,0 y 4,0 ml de leche.

Las actividades anti-ansiedad de algunos compuestos representativos del presente invento, determinadas por el procedimiento precedente, están mostradas en la tabla siguiente, en que los compuestos son identificados nuevamente por referencia a los ejemplos que siguen. La tabla muestra también los resultados obtenidos con diazepam y clordiazepóxido, que son conocidos por ser clínicamente útiles para el tratamiento de estados de ansiedad. La demostración de actividad para diazepam y clordiazepóxido indican la validez del procedimiento de ensayo para determinar la actividad anti-ansiedad.

20



ACTIVIDAD ANTI-ANSIEDAD

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>	<u>Ingestión de leche después de una hora, ml</u>
5	Ejemplo 1	40	5,8
		20	5,2
		10	5,9
		5	4,8
		2,5	3,8
		1,25	2,6
10	Ejemplo 2	40	12,0
		20	13,5
		10	13,2
		5	8,5
		2,5	7,4
		1,25	4,6
15	Ejemplo 3(c)	40	9,1
		20	6,9
		10	6,0
		5	5,6
		2,5	4,8
20	Ejemplo 12 <sup>*</sup>	40	6,2
		20	5,8
		10	3,3
	Diazepam	40	10,7
		20	12,1
		10	7,4
		5	7,1
25		2,5	8,0
	Clordiazepóxido	40	10,7
		20	11,4
		10	8,1
		5	4,7

30 (\*) Administrado en forma de la sal de clorhidrato.



Los compuestos del invento son administrados preferentemente de modo oral, tal como se indica anteriormente, aunque se puede utilizar también la administración parenteral. Pueden ser combinados con un vehículo o diluyente sólido o líquido, y pueden ser hechos disponibles en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos, y suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas.

Además de los compuestos de pirazolodiazepinona que tiene la fórmula I y sus sales, se ha encontrado también que las sales de los compuestos de 4-(2-aminoacetamido)-5-arcoilpirazol que tienen la fórmula XVI anterior poseen actividades anticonvulsivas y anti-ansiedad, determinadas por los procedimientos de ensayo antes descritos.

El invento está ilustrado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

Una mezcla que consiste en 9,0 g de 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol, 18,0 g de clorhidrato de éster etílico de glicina, 2,0 ml de piperidina y 100 ml de piridina, es agitada y calentada bajo reflujo durante 30 horas y después es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es agitado con una mezcla de 250 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua, y la fase clorometilénica es separada, es tratada con carbón orgánico y con sulfato de magnesio anhidro, es filtrada, y es evaporada bajo presión reducida para dar 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 267-270°C, después de cristalización a partir de etanol.

2,5 g del producto de base libre son disueltos en 15 ml de cloruro de hidrógeno etanólico, la solución resultante es enfriada, y el clorhidrato de 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona que precipita es aislado y cristalizado a partir de cloroformo-metanol-éter; p. de f. 295°C.



Ejemplo 2:

Una mezcla que consiste en 4,4 g de 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol, 8,0 g de clorhidrato de éster etílico de glicina, 1,0 ml de piperidina, y 35 ml de piridina, es agitada y calentada bajo reflujo durante 30 horas y después es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. Al residuo se añaden 50 ml de agua, y la mezcla acuosa es extraída con 125 ml de cloruro de metileno. El extracto clorometilénico es tratado con carbón orgánico y con sulfato de magnesio anhidro, es filtrado, y es evaporado para dar 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 217-219°C, después de cristalización a partir de etanol al 95%.

La sal de sulfato es preparada de la siguiente manera. 1,3 g del anterior producto son disueltos en 40 ml de ácido sulfúrico 0,5 N, y la solución es sometida a liofilización. El sólido obtenido es disuelto en 7 ml de metanol moderadamente caliente, y la solución metanólica es tratada con 7 ml de acetato de etilo y después con suficiente cantidad de éter para efectuar la precipitación de sulfato de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona sólido, que es aislado y secado; p. de f. 265-268°C (con descomposición).

La sal de metanosulfonato es obtenida tratando una



solución de 0,8 g de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenil-  
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona en 10 ml de tolueno  
moderadamente caliente con 0,3 g de ácido metanosulfónico  
y añadiendo después suficiente éter anhidro para llevar a  
5 cabo la cristalización de la sal deseada; p. de f.  
265°C.

La sal de sodio se obtiene de la siguiente manera.  
5,2 g de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo-  
[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona son agitados con 40 ml de  
10 hidróxido sódico 0,5 N, la mezcla resultante es filtrada,  
y el filtrado es sometido a liofilización. El residuo sólido  
es disuelto en 25 ml de N,N-dimetilformamida caliente,  
y la solución es filtrada, enfriada, y tratada con  
aproximadamente 90 ml de éter anhidro para precipitar la  
15 sal sódica monohidratada de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-  
8-fenil-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f.  
> 300°C (oscurece a 295°C).

Ejemplo 3:

Utilizando el procedimiento general descrito en los  
20 ejemplos 1 y 2 anteriores, con solo pequeñas variaciones  
de duración de calentamiento y de la técnica de aislamiento,  
se obtienen los siguientes compuestos de pirazolodiazepinona  
a partir de las reacciones indicadas.

(a) 4,6-dihidro-1-isopropil-3-metil-8-fenilpirazolo-  
25 [4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 201-203°C, después  
de cristalización a partir de tolueno; a partir de  
reacción de 10 g de 4-amino-5-benzoil-1-isopropil-3-metilpirazol  
con 18 g de clorhidrato de éster etílico de  
glicina en una mezcla de 2,0 ml de piperidina y 100 ml de  
30 piridina.



(b) 1-alil-4,6-dihidro-3-metil-8-metilpirazolo-<sup>29</sup>  $[4,3-e][1,4]$ diazepin-5(1H)-ona; a partir de reacción de 18 g de 1-alil-4-amino-5-benzoil-3-metilpirazol con 21 g de clorhidrato de éster etílico de glicina en una mezcla de 3,0 ml de piperidina y 200 ml de piridina.

(c) 3-etil-4,6-dihidro-1-metil-8-fenilpirazolo- $[4,3-e][1,4]$ diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 236-239°C, después de cristalización a partir de tolueno; a partir de reacción de 23 g de 4-amino-5-benzoil-3-etil-1-metilpirazol con 28 g de clorhidrato de éster etílico de glicina en una mezcla de 4,7 ml de piperidina y 205 ml de piridina.

(d) 1,3-dietil-4,6-dihidro-8-fenilpirazolo- $[4,3-e][1,4]$ diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 212-215°C, después de cristalización a partir de tolueno; a partir de reacción de 16 g de 4-amino-5-benzoil-1,3-dietilpirazol con 19 g de clorhidrato de éster etílico de glicina en una mezcla de 3,2 ml de piperidina y 140 ml de piridina.

(e) 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-(orto-clorofenil)-pirazolo $[4,3-e][1,4]$ diazepin-5(1H)-ona; a partir de reacción de 5,5 g de 4-amino-5-(orto-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol con 8,0 g de clorhidrato de éster etílico de glicina en una mezcla de 1,0 ml de piperidina y 35 ml de piridina.

(f) 1-etil-4,6-dihidro-3,4-dimetil-8-fenilpirazolo- $[4,3-e][1,4]$ diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 99-102°C, después de varias cristalizaciones a partir de ciclohexano por tratamiento con carbón orgánico; a partir de reacción de 4,0 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)pirazol con 8,0 g de clorhidrato de éster etílico de glicina.

na en una mezcla de 1,0 ml de piperidina y 35 ml de piridina.  
dina.



(g) 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-tolil)pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-  
5 ona, p. de f. 195-197,5°C, después de varias cristalizaciones a partir de tolueno; a partir de reacción de 5,0 g de 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-tolucil)pirazol con 8,0 g de clorhidrato de éster  
10 etílico de glicina en una mezcla de 1,0 ml de piperidina y 35 ml de piridina.

La sal de bromhidrato de 4,6-dihidro-1-isopropil-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona  
(véase (a) anterior), es preparada tratando una solución de 0,2 g del producto de base libre en 3 ml de ácido acético  
15 glacial con 1,0 ml de una solución al 20% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, enfriando la mezcla resultante, y aislando la sal sólida que precipita; p. de f. 305°C (con descomposición).

Ejemplo 4:

20 Una solución agitada de 8,6 g de 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol en 100 ml de éter a la temperatura ambiente es tratada 5 veces de la siguiente manera: se añaden 1,0 ml de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada durante 5 minutos y después es lavada  
25 con 150 ml de agua. Después del quinto tratamiento, la mezcla de reacción es lavada con agua hasta quedar neutra, y la solución etérea resultante es secada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo, que es 5-benzoil-4-(2-bromoacetamido)-1,3-dimetilpirazol, es disuelto en 100 ml de metanol y a la solución se añaden  
30



250 ml de amoníaco al 15% en solución metanólica. La mezcla resultante es mantenida a la temperatura ambiente durante 16 horas, es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo es agitado con una mezcla de 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. La fase clorometilénica es separada, secada, y evaporada para dar 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenil-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 267-270°C, después de cristalización a partir de etanol.

10 Ejemplo 5:

A una solución de 13 g de 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol en 250 ml de acetato de etilo, calentada bajo reflujo, se añaden gota a gota 22 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es calentada bajo reflujo durante una hora. Después de reposar a la temperatura ambiente durante la noche, se obtiene un precipitado sólido de bromhidrato de 5-benzoil-4-(2-bromoacetamido)-1-etil-3-metilpirazol, que es aislado, lavado con acetato de etilo y con éter, y es cristalizado a partir de alcohol isopropílico-éter; p. de f. 220-224°C. Este compuesto intermedio de sal de bromhidrato es disuelto en 100 ml de metanol y a la solución se añaden 250 ml de una solución metanólica de amoníaco al 15%. La mezcla resultante es mantenida a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, es evaporada hasta sequedad, y el residuo es agitado con una mezcla de 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. La fase clorometilénica es separada, secada y evaporada para dar 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 217-219°C, después de cristalización a partir de etanol

al 95%.

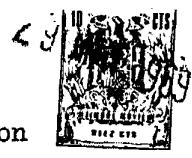


Ejemplo 6:

5 A una solución agitada de 17,5 g de 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-toluoil)pirazol en 200 ml de acetato de etilo, enfriada a 10°C, se añaden gota a gota 13,2 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada a 20-30°C durante una hora. Después de enfriar, se obtiene un precipitado sólido de bromhidrato de 4-(2-bromoacetamido)-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-toluoil)pirazol, que es aislado, lavado con acetato de etilo frío, y secado. 29 g de este compuesto intermedio de sal de bromhidrato son disueltos en 350 ml de metanol saturado con amoníaco y la solución es mantenida a la temperatura ambiente durante 16 horas y después es evaporada hasta sequedad. El residuo es disuelto en éter, y la solución etérea es lavada con agua y extraída con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido es lavado con éter y neutralizado con hidróxido de sodio acuoso, y la solución neutra es extraída con éter. A 15 20 continuación, el extracto etéreo es secado y evaporado para dar 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-tolil)pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 195-197°C, después de varias cristalizaciones a partir de tolueno.

25 Ejemplo 7:

Una solución de 20 g de dibromhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol en 100 ml de agua a la temperatura ambiente se hace fuertemente alcalina, por adición de hidróxido de sodio acuoso al 50%, y 30 la mezcla resultante es extraída varias veces con cloruro



de metileno. Los extractos combinados son lavados con agua, secados y evaporados bajo presión reducida para dar 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 217-219°C, después de cristalización a partir de etanol al 95%.

Utilizando el procedimiento precedente, sustituyendo por 8,0 g de dibromhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-1,3-dimetil-pirazol en 50 ml de agua al dibromhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-1-etil-3-metil-pirazol en 100 ml de agua, se obtiene 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 267-270°C, después de cristalización a partir de etanol al 95%.

Ejemplo 8:

A una solución de 45 g de cloruro estannoso dihidratado en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, enfriada a menos de 10°C por medio de un baño de hielo - sal, se añaden en porciones 31 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-azido-acetamido)-pirazol al mismo tiempo que la temperatura es mantenida a 15°C ó por debajo de este valor. La mezcla resultante es mantenida en el baño de enfriamiento con mezclado ocasional hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno y durante 30 minutos después de esto. A la mezcla, que contiene diclorhidrato de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-aminoacetamido)pirazol se añade suficiente hielo y agua para dar un volumen de 500 ml, y se añaden con agitación y enfriamiento 70 g de hidróxido de sodio acuoso al 50%. A continuación, la solución es tratada con sulfuro de hidrógeno en exceso, y el sólido que precipita es eliminado por filtración. A continuación el filtrado



acuoso transparente es basificado o alcalinizado con amoníaco acuoso, y la mezcla básica es agitada para dar un precipitado cristalino de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona, que es aislado, secado y cristalizado a partir de tolueno-éter de petróleo por tratamiento con carbón vegetal; p. de f. 220-221°C.

Ejemplo 9:

A una mezcla agitada que consiste en 1 g de 10% de paladio sobre carbón orgánico, 8 ml de agua, 16 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-azidoacetamido)pirazol, y 100 ml de 2-propanol, calentada a 70°C, se añaden gota a gota 8 ml de ácido fórmico. Durante la adición, tiene lugar un vigoroso desprendimiento de gas. La solución resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 2 horas, es enfriada, filtrada y acidificada con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida, que contiene diclorhidrato de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-aminoacetamido)pirazol es concentrada para eliminar el 2-propanol, y el concentrado acuoso se hace básico con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla básica es agitada a continuación para dar un precipitado cristalino de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenil-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona, que es aislado, secado y cristalizado a partir de tolueno-éter de petróleo.

Ejemplo 10:

Una mezcla que consiste en 15,5 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-azidoacetamido) pirazol, 1 g de níquel Raney, y 150 ml de metanol es agitada con hidrógeno a una presión de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante 20 minutos a la tempe-



ratura ambiente. A continuación, es filtrada para eliminar el catalizador, y el filtrado es evaporado hasta sequedad para dar un residuo sólido de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-(1H)-ona.

Ejemplo 11:

A una mezcla agitada que consiste en 5,0 g de 4-amino-5-bencimidoil-1,3-dimetilpirazol, 50 ml de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, y 250 ml de diclorometano, enfriada a 5-8°C, se añaden gota a gota 5,0 g de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante es agitada durante 15 minutos, y después se añaden 25 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N en porciones de 5 ml durante un período de 2 horas al mismo tiempo que se continúa la agitación a 5-8°C. Al final de este período, la mezcla es dejada calentarse hasta la temperatura ambiente, y la fase orgánica es separada, es lavada con agua, es secada y es evaporada para dar un residuo sólido de 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 267-270°C, después de cristalización a partir de etanol.

Utilizando el procedimiento precedente, sustituyendo por 5,1 g de 4-amino-5-bencimidoil-1-etil-3-metilpirazol al 4-amino-5-bencimidoil-1,3-dimetilpirazol, se obtiene 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 217-219°C, después de cristalización a partir de etanol.

Ejemplo 12:

A una mezcla agitada de 1,0 g de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite mineral y 35 ml de N,N-dime-



vilformamida a la temperatura ambiente, se añaden en por-  
ciones 5,0 g de 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazolo-  
[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona. La mezcla resultante es  
agitada durante 30 minutos, se añaden 3,0 ml de sulfato de  
5 dimetilo, y se continúa la agitación durante 16 horas a  
la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción  
es vertida en 200 ml de agua, y la mezcla acuosa es ex-  
traída con cloruro de metileno. El extracto clorometilé-  
nico es lavado con agua, secado, y evaporado bajo presión  
10 reducida para dar 4,6-dihidro-1,3,4-trimetil-8-fenil-  
pirazolo[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona. Este producto de  
base libre es disuelto en cloruro de hidrógeno isopropa-  
nólico en exceso, y la solución es tratada con éter sufi-  
ciente para efectuar la cristalización de monoclorhidrato  
15 monohidratado de 4,6-dihidro-1,3,4-trimetil-8-fenilpira-  
zolo[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 213-215°C.

Ejemplo 13:

A una mezcla agitada de 4,4 g de hidruro de sodio al  
55% en dispersión en aceite mineral en 50 ml de sulfóxi-  
20 do de dimetilo a la temperatura ambiente, se añade cuida-  
dosamente una solución de 27 g de 1-etil-4,6-dihidro-3-  
metil-8-fenilpirazolo[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona en  
125 ml de sulfóxido de dimetilo, y la mezcla resultante  
es agitada durante 45 minutos más. Se añaden 14,5 g de  
25 yoduro de metilo, y la mezcla de reacción es agitada du-  
rante aproximadamente 2 horas y después es vertida en  
700 ml de agua. La mezcla acuosa es extraída varias veces  
con éter, y el extracto etéreo es bien lavado con agua,  
secado y evaporado hasta sequedad para dar 1-etil-4,6-  
30 dihidro-3,4-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e]/[1,4]diazepin-  
14.5.70.



5-(1H)-ona, p. de f. 99-102°C., después de varias cristalizaciones a partir de ciclohexano por tratamiento con carbón orgánico.

Ejemplo 14:

5           A una mezcla agitada de 1,0 g de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite mineral y de 40 ml de N,N-dimetilformamida a la temperatura ambiente se añaden, en porciones, 5,6 g de 4,6-dihidro-1-isopropil-3-metil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona. La mezcla  
10           resultante es agitada durante 30 minutos, se añaden 3,5 g de yoduro de metilo, y se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla es vertida a continuación en 250 ml de agua, y la mezcla acuosa es extraída con cloruro de metileno. El extracto es lavado  
15           con agua, es secado, y es evaporado para dar 4,6-dihidro-1-isopropil-3,4-dimetil-8-fenilpirazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona; p. de f. 145-147°C, después de cristalización a partir de tolueno-éter de petróleo.

          Utilizando el procedimiento anterior, se obtienen  
20           los siguientes compuestos de pirazolodiazepinona a partir de las reacciones indicadas:

          (a) 1-alil-4,6-dihidro-3,4-dimetil-8-fenilpirazolo-  
          [4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona; a partir de reacción de  
          5,6 g de 1-alil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazolo-  
25           [4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona, 1,0 g de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite mineral, y 3,5 g de yoduro de metilo en 40 ml de N,N-dimetilformamida.

          (b) 3-etil-4,6-dihidro-1,4-dimetil-8-fenilpirazolo-  
          [4,3-e][1,4]-diazepin-5(1H)-ona, p. de f. 91-93°C, después  
30           de cristalización a partir de éter; a partir de reacción

de 9,0 g de 3-etil-4,6-dihidro-1-metil-8-fenilpirazolo-  
[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona, 1,5 g de hidruro de sodio  
al 50% en dispersión en aceite mineral y 4,9 g de yoduro  
de metilo en 40 ml de sulfóxido de dimetilo.



5 (c) 1-etil-4,6-dihidro-3,4-dimetil-8-(orto-clorofe-  
nil)-pirazolo[4,3-e]/[1,4]-diazepin-5(1H)-ona; a partir de  
reacción de 6,0 g de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-(orto-  
clorofenil)-pirazolo-[4,3-e]/[1,4]diazepin-5(1H)-ona, 1,0  
g de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite mine-  
10 ral y 3,5 g de yoduro de metilo en 40 ml de N,N-dimetil-  
formamida.

Materiales de partida:

Los diversos materiales de partida y compuestos in-  
15 termedios empleados en los ejemplos precedentes son prepa-  
rados por los métodos que se describen a continuación:

A. Acidos 4-nitropirazol-5-carboxílicos.

(1) Acido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxílico.  
A una mezcla agitada de 40 ml de ácido nítrico al 90%  
20 y 65 g de ácido sulfúrico fumante (23% de trióxido de  
azufre) se añaden en porciones, a una velocidad tal que  
se mantiene la temperatura a aproximadamente 70°C, 37 g  
de ácido 1,3-dimetilpirazol-5-carboxílico. (Para la prepa-  
ración de este compuesto y de compuestos afines, véase  
25 Chemische Berichte, vol. 59, página 606, 1926). Después  
que está completa la adición, la mezcla es calentada a  
95-100°C durante 3 horas, es enfriada, y es vertida en  
agua helada. El ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-car-  
boxílico sólido que precipita es aislado, es lavado con  
30 agua helada y es secado; p. de f. 166-167°C, después de



cristalización a partir de agua.

(2) Acido 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico, p. de f. 157-160°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo; obtenido por el método de (1) anterior a partir de la reacción de 29 g de ácido 1-etil-3-metilpirazol-5-carboxílico con una mezcla de 35 ml de ácido nítrico al 90% y 60 g de ácido sulfúrico fumante (23% de trióxido de azufre).

(3) Acido 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico, p. de f. 158-160°C; obtenido por el método de (1) anterior a partir de la nitración de ácido 1-isopropil-3-metilpirazol-5-carboxílico (para la preparación de este compuesto últimamente citado y de compuestos afines, véase Archiv der Pharmazie, volumen 281, página 178, 1943).

(4) Acido 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico. Se añaden 19,9 g de hidrazina anhidra, gota a gota, con enfriamiento por medio de un baño de hielo, a una solución agitada de 100 g de éster etílico del ácido 2,4-dioxohexanoico en 250 ml de ácido acético glacial. El baño de enfriamiento es retirado, y la mezcla de reacción es calentada bajo reflujo durante la noche y después es destilada bajo presión reducida para dar éster etílico del ácido 3-etilpirazol-5-carboxílico; p. de eb: 125-132°C/0,3 mm de Hg.

Una mezcla de 71 g de éster etílico del ácido 3-etilpirazol-5-carboxílico y 27,7 g de sulfato de dimetilo es calentada, primero a 95°C durante 30 minutos y después a 160°C, es enfriada a aproximadamente 100°C, y es añadida con agitación a una solución de 74 g de hidróxido de

sodio acuoso al 50% en 190 ml de agua. La mezcla alcalina es calentada sobre un baño de vapor de agua durante una hora, es enfriada, y es acidificada por tratamiento con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. El ácido 3-etil-1-metilpirazol-5-carboxílico monohidratado sólido que precipita es aislado, es lavado con cloruro de sodio acuoso saturado y con agua fría, y es secado; p. de f. 132-135°C, después de cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo.



10 A una mezcla agitada de 46 ml de ácido nítrico al 90% y 143 g de ácido sulfúrico fumante (23% de trióxido de azufre) se añaden en porciones durante 30 minutos 65 g de ácido 3-etil-1-metil-pirazol-5-carboxílico, y la mezcla resultante es calentada sobre un baño de vapor de agua durante 2,5 horas. Después es enfriada y vertida sobre 200 g de hielo. El ácido 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, es lavado con cloruro de sodio acuoso saturado y con agua fría, y es secado; p. de f. 120-123°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

20 (5) Acido 1,3-dietil-4-nitropirazol-5-carboxílico. Una solución de 83 g de éster etílico del ácido 3-etil-pirazol-5-carboxílico en 65 ml de cloruro de metileno es añadida rápidamente a una solución de 90 g de fluoroborato de trietiloxonio en 300 ml de cloruro de metileno, y la mezcla resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después es enfriada en un baño de hielo mientras se añaden aproximadamente 250 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10%. La capa clorometilénica es separada, es lavada con agua, es secada, es evaporada, y el



residuo es destilado para dar éster etílico de ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico, p. de eb. 54-65°C/0,3 mm de Hg.

A una solución de 96 g de éster etílico de ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico en 260 ml de etanol al 95% se añade una solución de 35 g de hidróxido de potasio en 6l ml de agua, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 2 horas, es enfriada, y es concentrada para eliminar etanol. Al concentrado se añaden 260 ml de agua, y la mezcla acuosa es enfriada y acidificada con 70 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriamiento adicional, el ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, es lavado con agua fría, y es secado; p. de f. 100-102°C. 6l g de este producto intermedio de ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico son nitrados por reacción con una mezcla de 40 ml de ácido nítrico al 90% y 122 g de ácido sulfúrico fumante, de acuerdo con el procedimiento de nitración descrito en (4) anterior, para dar el deseado ácido 1,3-dietil-4-nitropirazol-5-carboxílico, p. de f. 132-135°C.

B. Acido 4-amino-1-etil-3-metilpirazol-5-carboxílico.

A una solución agitada de 35 g de ácido 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico en 300 ml de agua a 75°C se añaden en porciones 120 g de hiposulfito de sodio a una velocidad tal que se mantiene la temperatura a 75-80°C. La mezcla resultante es agitada después a la temperatura ambiente durante 3 horas más, es enfriada a 0-5°C, y el ácido 4-amino-1-etil-3-metilpirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, es lavado con agua

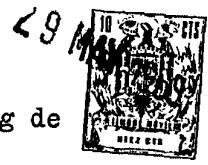
helada, y es secado; p. de f. 210°C (con descomposición).



C. 5-benzoil-4-nitropirazoles.

(1) 5-benzoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol. Una mezcla que consiste en 18,5 g de ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxílico, 14,5 g de cloruro de tionilo, 2,0 ml de N,N-dimetilformamida, y 150 ml de tolueno, es agitada y calentada a 95°C durante 2 horas, después es enfriada y vertida en 150 ml de agua con hielo. La mezcla acuosa es agitada durante 10 minutos, y la capa toluénica es separada, es lavada con 100 ml de carbonato de potasio acuoso al 10%, es secada, y es evaporada. El residuo, que es cloruro de 1,3-dimetil-4-nitro-pirazol-5-carbonilo, es disuelto en 30 ml de benceno, y la solución es añadida a una suspensión de 15 g de cloruro de aluminio anhidro en forma de polvo en 150 ml de benceno. La mezcla de reacción es agitada y calentada bajo reflujo durante 3 horas, es enfriada, y es vertida en 150 ml de agua helada. La capa bencénica es separada, es lavada con agua y con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N, es secada, y es evaporada para dar 5-benzoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol; p. de f. 63-65°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

(2) 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-nitropirazol, p. de f. 52°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el método de (1) anterior a partir de la reacción de 30 g de ácido 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico con 20 g de cloruro de tionilo en presencia de 3,0 ml de N,N-dimetilformamida en 200 ml de tolueno para dar cloruro de 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo, y la reacción subsiguiente de



este producto intermedio de cloruro de ácido con 27 g de cloruro de aluminio anhidro en forma de polvo en 220 ml de benceno.

(3) 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol. Una mezcla de 40 g de ácido 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico y 39,2 g de pentacloruro de fósforo es calentada a 95-100°C durante una hora y después es mantenida a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Después es diluida con 200 ml de benceno, y la solución bencénica es vertida en 250 ml de agua. La mezcla acuosa es agitada vigorosamente durante 15 minutos, y la fase bencénica es separada, es lavada varias veces con cloruro de sodio acuoso saturado y con carbonato de potasio acuoso al 10%, es secada, y es evaporada para dar un residuo de cloruro de 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo, que es purificado por destilación; p. de eb. 79-85°C/0,3 mm de Hg. 30 g de este compuesto intermedio de cloruro de ácido son hechos reaccionar con 18 g de cloruro de aluminio anhidro en forma de polvo en 235 ml de benceno, de acuerdo con el método de (1) anterior, para dar el deseado 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol, p. de eb. 148-153°C/0,3 mm de Hg.

(4) 5-benzoil-3-etil-1-metil-4-nitropirazol, p. de f. 57-59°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el método de (3) anterior a partir de la reacción de 41 g de ácido 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico con 43 g de pentacloruro de fósforo para dar cloruro de 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo, p. de eb. 94-97°C/0,3 mm de Hg., y la subsiguiente reacción de 34 g de este compuesto

intermedio de cloruro de ácido con 21 g de cloruro de alu-  
minio anhidro en 293 ml de benceno.



(5) 5-benzoil-1,3-dietil-4-nitropirazol, p. de f.  
63-65°C, después de cristalización a partir de acetato de  
5 etilo y éter de petróleo; obtenido por el método de (3)  
anterior a partir de la reacción de 31 g de ácido 1,3-  
dietil-4-nitropirazol-5-carboxílico con 30,5 g de penta-  
cloruro de fósforo para dar cloruro de 1,3-dietil-4-ni-  
tropirazol-5-carbonilo, p. de eb. 112-115°C/0,3 mm de Hg,  
10 y la subsiguiente reacción de 28 g de este compuesto in-  
termedio de cloruro de ácido con 17 g de cloruro de alu-  
minio anhidro en 222 ml de benceno.

#### D. 4-amino-5-aroilpirazoles.

(1) 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol. Una mezcla  
15 que consiste en 10,0 g de 5-benzoil-1,3-dimetil-4-nitro-  
pirazol, 0,5 g de níquel Raney, y 100 ml de metanol es  
agitada con hidrógeno a una presión inicial de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>  
hasta que se absorben 3 equivalentes moleculares de hi-  
drógeno. El catalizador es eliminado a continuación por  
20 filtración, y el filtrado es evaporado bajo presión redu-  
cida para dar 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol, ais-  
lado en forma de un aceite que es apropiado para utili-  
zarse sin purificación ulterior. La sal de clorhidrato,  
p. de f. 192°C, es preparada tratando la base libre en  
25 alcohol isopropílico con cloruro de hidrógeno en exceso,  
añadiendo éter a la mezcla resultante, enfriando, y ais-  
lando la sal precipitada.

(2) 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol, un acei-  
te apropiado para utilizarse sin purificación ulterior  
30 (sal de clorhidrato, monohidratada, p. de f. 175-177°C);



obtenido por el método de (1) anterior a partir de la hidrogenación de 26 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-nitropirazol en presencia de 0,5 g de níquel Raney en 150 ml de metanol.

5           (3) 4-amino-5-benzoil-1-isopropil-3-metilpirazol, un aceite apropiado para la utilización sin purificación ulterior (sal de clorhidrato, p. de f. 203°C, con descomposición); obtenido por el método de (1) anterior a partir de la hidrogenación de 20 g de 5-benzoil-1-isopropil-3-  
10           metil-4-nitropirazol en presencia de 5 g de níquel Raney en 125 ml de metanol y 125 ml de tetrahidrofurano.

          (4) 4-amino-5-benzoil-3-etil-1-metilpirazol. A una mezcla agitada de 56 g de 5-benzoil-3-etil-1-metil-4-nitropirazol, 59,5 g de polvo de hierro, 380 ml de etanol  
15           al 95%, y 152 ml de agua se añaden todo de una vez 4,9 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después es agitada y calentada bajo reflujo durante una hora. Después de enfriar, la mezcla es filtrada con la  
20           ayuda de sílice de diatomeas, y el filtrado es evaporado hasta sequedad. El residuo es diluido con éter, la mezcla etérea es filtrada, y el filtrado es lavado con hidróxido de sodio 1 N y con cloruro de sodio acuoso saturado, es secado, es tratado con carbón orgánico, y es evaporado  
25           hasta sequedad. El residuo es destilado bajo presión reducida para dar el deseado 4-amino-5-benzoil-3-etil-1-metilpirazol, p. de eb. 143-147°C/0,3 mm de Hg.

          (5) 4-amino-5-benzoil-1,3-dietilpirazol, un aceite recogido a p. de eb. 156-205°C, /0,3-0,5 mm de Hg (sal de  
30           clorhidrato, p. de f. 170-173°C); obtenido por el método

de (1) anterior a partir de la hidrogenación de 51,6 g de 5-benzoil-1,3-dietil-4-nitropirazol en presencia de 6 g de níquel Raney en 450 ml de tetrahidrofurano y 150 ml de metanol.



5 (6) 1-alil-4-amino-5-benzoil-3-metilpirazol.

A una solución agitada de 41 g de ácido 1-alil-3-metilpirazol-5-carboxílico en 250 ml de ácido acético glacial, a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 80 g de bromo, y la mezcla resultante es mantenida a la temperatura ambiente durante 5 horas y después es evaporada. El residuo obtenido es disuelto en cloroformo, y la solución es lavada con bisulfito de sodio acuoso diluido y con agua, es secada, y es evaporada para dar ácido 4-bromo-1-(2,3-dibromopropil)-3-metilpirazol-5-carboxílico; p. de f. 84-86°C, después de cristalización a partir de etanol acuoso.

A una solución de 100 g de ácido 4-bromo-1-(2,3-dibromopropil)-3-metilpirazol-5-carboxílico en 600 ml de etanol al 95% se añaden 40 g de zinc granulado, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 10 minutos, es enfriada y es filtrada. El filtrado es evaporado, y el residuo es agitado con una mezcla de 300 ml de ácido clorhídrico 2 N y 400 ml de cloroformo moderadamente caliente (a 40°C). La fase clorofórmica es separada, es lavada con cloruro de sodio acuoso saturado, es secada y es evaporada para dar ácido 1-alil-4-bromo-3-metilpirazol-5-carboxílico, p. de f. 138-140°C, después de cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo.

30 A una solución etérea de fenil-litio (preparada a



partir de 56 g de bromobenceno y 4,9 g de litio en 250 ml de éter), enfriada a 5°C en una atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 37 g de ácido 1-alil-4-bromo-3-metilpirazol-5-carboxílico en 150 ml de éter, y la mezcla resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden 100 ml de agua con agitación continua, y la fase etérea es separada, es lavada con hidróxido de sodio acuoso diluido y con agua, es secada, y es evaporada para dar 1-alil-5-benzoil-4-bromo-3-metilpirazol.

10 Una mezcla de 28,5 g de 1-alil-5-benzoil-4-bromo-3-metilpirazol y 100 g de amoníaco anhidro es calentada a 150-160°C en un recipiente cerrado herméticamente durante 4 horas. Después de enfriar, el amoníaco en exceso es dejado evaporar, y el residuo es disuelto en cloruro de metileno. La solución es lavada con hidróxido de sodio acuoso diluido y con cloruro de sodio acuoso saturado, es secada, y es evaporada para dar el deseado 1-alil-4-amino-5-benzoil-3-metilpirazol.

15 (7) 4-amino-5-(orto-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol. Una solución de 17 g de ácido 4-amino-1-etil-3-metilpirazol-5-carboxílico en 150 ml de anhídrido acético es calentada bajo reflujo durante 2 horas y después es evaporada bajo presión reducida. El residuo de 1-etil-3,5-dimetilpirazolo[4,3-d][1,3]oxazin-7(1H)-ona es disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de benceno, y a la solución, enfriada a 5°C, se añade gota a gota con agitación durante un período de 2 horas una solución etérea de bromuro de orto-clorofenilmagnesio (preparada a partir de 4,8 g de magnesio y 38 g de 1-bromo-2-clorobenceno en 100 ml de éter). La mezcla de reacción es agitada a la tem

30

14.5.70.

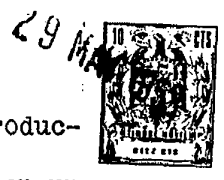
29



peratura ambiente durante 16 horas y después es tratada con ácido clorhídrico diluido en exceso. La capa orgánica es separada, es lavada con carbonato de sodio acuoso diluido, es secada, y es evaporada. El residuo, que es 4-acetamido-5-(orto-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol, es disuelto en 150 ml de etanol, a la solución se añaden 150 ml de ácido clorhídrico 6 N, y la mezcla resultante es calentada bajo reflujo durante 3 horas, es tratada con carbón vegetal, y es evaporada hasta sequedad. El residuo sólido, que es la sal de clorhidrato de 4-amino-5-(orto-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol, es disuelto en agua, y la solución acuosa se alcaliniza con carbonato de sodio acuoso y es extraída con cloruro de metileno. El extracto es lavado con agua, es secado, y es evaporado para dar el deseado 4-amino-5-(orto-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol, aislado en forma de un aceite que es apropiado para utilizarse sin purificación ulterior.

(8) 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-orto-toluoil)pirazol.

Una mezcla que consiste en 30 g de ácido 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico, 20 g de cloruro de tionilo, 3,0 ml de N,N-dimetilformamida, y 200 ml de tolueno, es agitada y calentada a 95°C durante 2 horas, es enfriada y es vertida en agua con hielo. La mezcla acuosa es agitada durante aproximadamente 10 minutos, y la capa toluénica es separada, es lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, es secada, y es evaporada para dar un residuo de cloruro de 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo, apropiado para utilizarse sin ulterior purificación.



A una solución agitada de 54,5 g del anterior producto de cloruro de ácido en 50 ml de acetona, enfriada en un baño de hielo seco, se añaden en porciones 50 ml de amoníaco acuoso al 30% y la 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxamida sólida que precipita es aislada y cristalizada a partir de acetonitrilo; p. de f. 175-176°C. Una mezcla de 60 g de este compuesto intermedio de carboxamida y 350 ml de oxiclорuro de fósforo es agitada y calentada bajo reflujo durante 3 horas, y la solución resultante es evaporada bajo presión reducida para dar un residuo de 5-ciano-1-etil-3-metil-4-nitropirazol, que cristaliza después de reposar; p. de f. 60,5-61,5°C, después de cristalización a partir de cloroformo-ligroína. Una mezcla que consiste en 45 g de este compuesto intermedio de pirazol, 5,0 g de níquel Raney, 100 ml de metanol, y 300 ml de tetrahidrofurano, es agitada con hidrógeno a una presión inicial de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> hasta que se absorben 3 equivalentes moleculares de hidrógeno. A continuación el catalizador es eliminado por filtración, y el filtrado es evaporado para dar 4-amino-5-ciano-1-etil-3-metilpirazol; p. de f. 82-84°C, después de cristalización a partir de isooctano.

A una solución agitada de alfa, alfa, alfa-trifluoro-orto-tolil-litio, preparada a partir de 146 g de 2-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluoro tolueno y 9,0 g de litio en 600 ml de éter, se añaden, en porciones, 34 g de 4-amino-5-ciano-1-etil-3-metilpirazol, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 18 horas. A continuación, es tratada con 230 ml de cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica es separada y extraída con 600 ml de ácido clorhídrico 1 N. Al extracto se añaden



den 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla  
ácida es calentada a 85-90°C durante 10 minutos. Después  
de enfriar, se alcaliniza fuertemente con hidróxido de so-  
dio acuoso al 50%, y la mezcla básica es extraída con clo-  
5 roformo. El extracto clorofórmico es después secado y  
evaporado hasta sequedad para dar un residuo sólido de 4-  
amino-1-etil-3-metil-5-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-orto-  
toluoil)pirazol, p. de f. 90-92°C.

E. Sales de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoilpirazol.

10 (1) Dibromhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-  
1-etil-3-metil-pirazol.

Una mezcla que consiste en 18 g de 4-amino-5-benzoil-  
1-etil-3-metilpirazol, 15 g de N-(carbобензоxi)glicina,  
16 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 300 ml de acetato  
15 de etilo, es agitada y calentada bajo reflujo durante 16  
horas, es enfriada y es filtrada. El filtrado es lavado  
con carbonato de sodio acuoso diluído y con ácido clorhí-  
drico diluído, es secado, y es evaporado para dar 5-ben-  
zoil-4- $\sqrt{2}$ -(carbобензоxi-amino) acetamido-1-etil-3-metil-  
20 pirazol, p. de f. 91-93°C, después de cristalización a  
partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

Una solución de 20 g de 5-benzoil-4- $\sqrt{2}$ -(carbобен-  
zoxi-amino)acetamido-1-etil-3-metilpirazol en 200 ml de  
una solución al 20% de bromuro de hidrógeno en ácido acé-  
25 tico, es mantenida a la temperatura ambiente durante 2  
horas, es vertida en 1000 ml de éter, y el dibromhidrato  
sólido de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-1-etil-3-metil-  
pirazol que precipita es aislado, es lavado con éter, es  
secado, y es cristalizado a partir de alcohol isopropí-  
30 lico-acetato de etilo; p. de f. 203-205°C (con descompo-

sición).



(2) Dibromhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol, p. de f. 230°C (con descomposición), después de cristalización a partir de alcohol isopropílico-acetato de etilo; obtenido por el método de (1) anterior a partir de la reacción de 4,2 g de 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol con 3,7 g de N-(carbобензоxi) glicina y 4,2 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 100 ml de acetato de etilo para dar 5-benzoil-4-(2-(carbобензоxi-amino)-acetamido)-1,3-dimetilpirazol, p. de f. 112-114°C, después de cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo, y la reacción subsiguiente de este compuesto intermedio con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

F. 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)pirazol.

Una mezcla que consiste en 9,2 g de 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol, 8,5 g de cloruro de para-toluensulfonilo, y 150 ml de piridina es agitada y calentada bajo reflujo durante 90 minutos, es evaporada bajo presión reducida, es enfriada y es diluída con 300 ml de agua helada. Después de 2,5 horas a la temperatura ambiente, el 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(para-toluensulfonamido)pirazol sólido que precipita es aislado, lavado con agua, y secado.

A una mezcla agitada de 2,0 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral y 30 ml de N,N-dimetilformamida a la temperatura ambiente, se añaden en porciones 13,5 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(para-toluensulfonamido)-pirazol. La mezcla resultante es agitada durante 30 minutos, se añaden gota a gota 8,8 g de sulfato de dimetilo, y se continúa la agitación a la temperatura

29 MAY 1969  
FBI  
LABORATORY

ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla es concentrada bajo presión reducida, es diluída con acetato de etilo y la solución en acetato de etilo es lavada con agua, con hidróxido de sodio 1 N, y con cloruro de sodio acuoso saturado, es secada, es evaporada, y el residuo es triturado con éter de petróleo para dar 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metil-para-toluensulfonamido) pirazol.

Una mezcla que consiste en 2,3 g de sodio, 13 g de naftaleno, y 150 ml de 1,2-dimetoxietano es agitada bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 90 minutos, y a la solución resultante se añade una solución de 12 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metil-para-toluensulfonamido)-pirazol en aproximadamente 100 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas y después es tratada cuidadosamente con aproximadamente 35 ml de agua y es diluída con un volumen igual de acetato de etilo. La fase acuosa es desechada, y la fase orgánica es lavada con cloruro de sodio acuoso saturado y es extraída con 200 ml de ácido clorhídrico 1 N. El extracto acuoso ácido se alcaliniza fuertemente con hidróxido de sodio acuoso al 30%, y la mezcla alcalina es extraída con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, es secado, y es evaporado para dar el deseado 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)pirazol, aislado en forma de un aceite que es apropiado para utilizarse sin purificación ulterior.

G. 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-azidoacetamido) pirazol.

A una solución agitada de 115 g de 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol y 43,5 g de piridina en 1,0 litros

de éter anhidro a la temperatura ambiente, se añaden, durante un período de 20 minutos, 110 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después es diluída con 500 ml de agua, y la mezcla acuosa es agitada brevemente y filtrada. El sólido aislado, que es 5-benzoil-4-(2-bromoacetamido)-1-etil-3-metil-pirazol, es lavado con agua y secado; p. de f. 137-139°C. 136 g de este producto intermedio son añadidos todo de una vez a una suspensión agitada de 34,5 g de azida de sodio en 250 ml de sulfóxido de dimetilo, y la mezcla de reacción es agitada y calentada a 50-60°C durante una hora, y después es vertida en una mezcla de agua y hielo. La mezcla acuosa es extraída dos veces con tolueno, y los extractos combinados son lavados tres veces con agua, son secados y son concentrados hasta un volumen de 200 ml. El concentrado es diluído con éter de petróleo, y el 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-azidoacetamido) pirazol sólido que precipita es aislado, lavado con éter de petróleo, y secado. Es apropiado para utilizarse sin purificación ulterior.

H. 4-amino-5-benzimidoilpirazoles.

(1) 4-amino-5-benzimidoil-1,3-dimetilpirazol. A una solución agitada de fenil-litio, preparada a partir de 5,6 g de litio y 70 g de bromobenceno en 300 ml de éter, se añaden, en porciones, 25 g de 4-amino-5-ciano-1,3-dimetilpirazol (preparado de una manera análoga a la descrita en D (8) anterior para la preparación de 4-amino-5-ciano-1-etil-3-metilpirazol sustituyendo por ácido 1,3-dimetil-4-nitro-pirazol-5-carboxílico al ácido 1-etil-3-metil-4-nitro-pirazol-5-carboxílico en la primera etapa

29



de este procedimiento). La mezcla de reacción es agitada y calentada bajo reflujo durante 16 horas, es enfriada y es tratada cuidadosamente con 200 ml de agua. El sólido que precipita es aislado, secado y extraído con 300 ml de benceno moderadamente caliente. El extracto es filtrado para eliminar sólidos insolubles, y el filtrado es concentrado hasta pequeño volumen y es enfriado para dar un precipitado cristalino sólido de 4-amino-5-benzimidazol-1,3-dimetilpirazol, apropiado para utilizarse sin purificación ulterior.

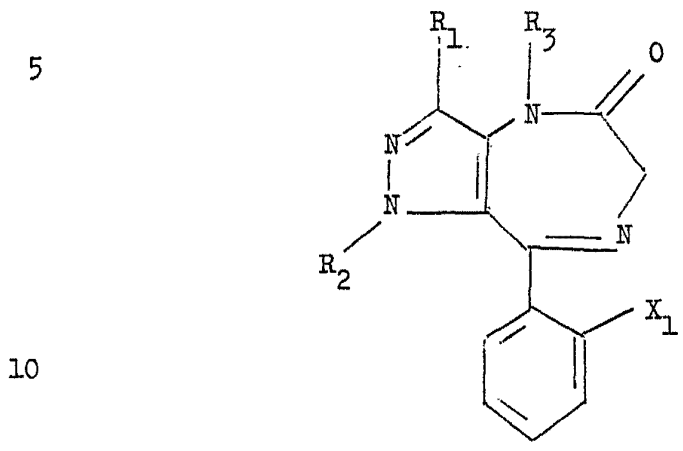
(2) 4-amino-5-benzimidazol-1-etil-3-metilpirazol; preparado como en (1) anterior a partir de la reacción de 4-amino-5-ciano-1-etil-3-metil pirazol con fenil-litio.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el día 31 de Mayo de 1.968, bajo el Nº 733.243, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

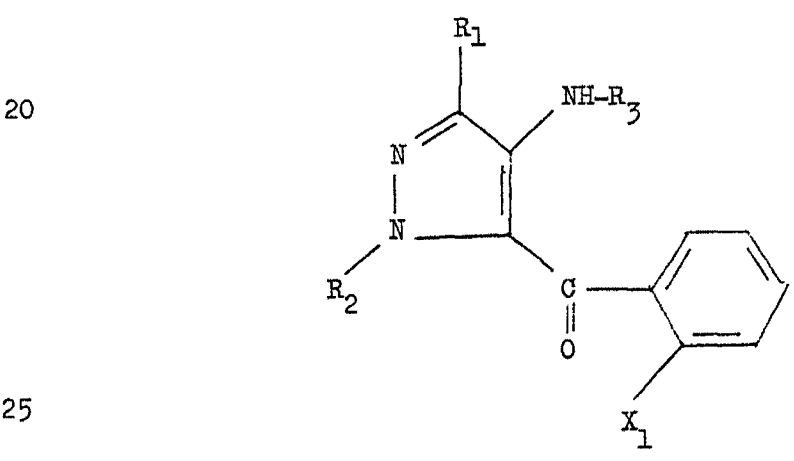
- N O T A -

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:

1.- Procedimiento para la producción de compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula



15 caracterizado porque un compuesto de 4-amino-5-aroil-  
pirazol que tiene la fórmula



30 es hecho reaccionar con un éster de alcoholo inferior de  
glicina o una sal por adición de ácido del mismo; en que

R<sub>1</sub> es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es un grupo alcoholo que tiene  
menos de 4 átomos de carbono o alilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno o  
metilo, y X<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro o trifluorometilo.



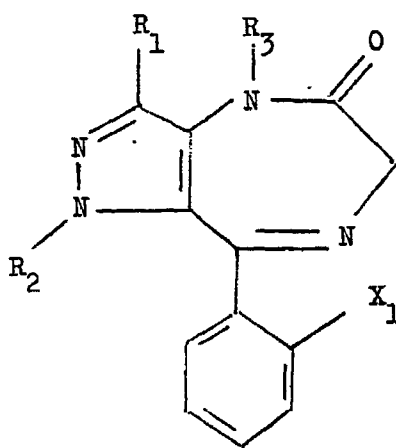
2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
1, en que el éster de alcoholo inferior de glicina es éster  
etílico de glicina, empleado en forma de sal de clor-  
hidrato, y la reacción se lleva a cabo en presencia de un  
catalizador básico en un medio disolvente básico.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
1, en que el 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol es  
hecho reaccionar con clorhidrato de éster etílico de gli-  
cina en presencia de piperidina en piridina.

4.- Procedimiento para la producción de compuestos  
de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula

15

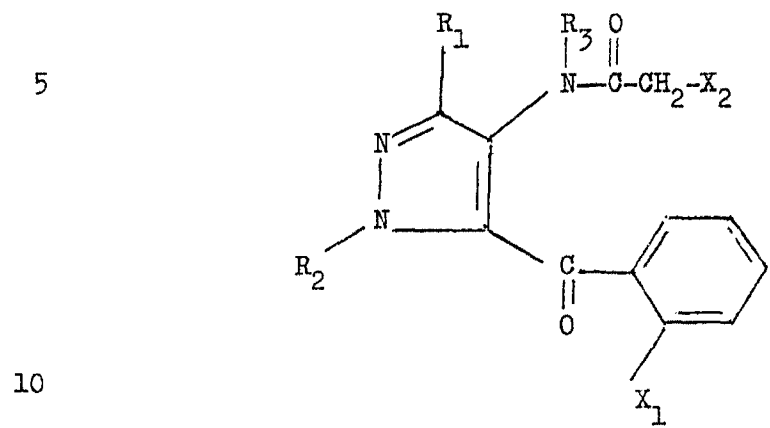
20



25

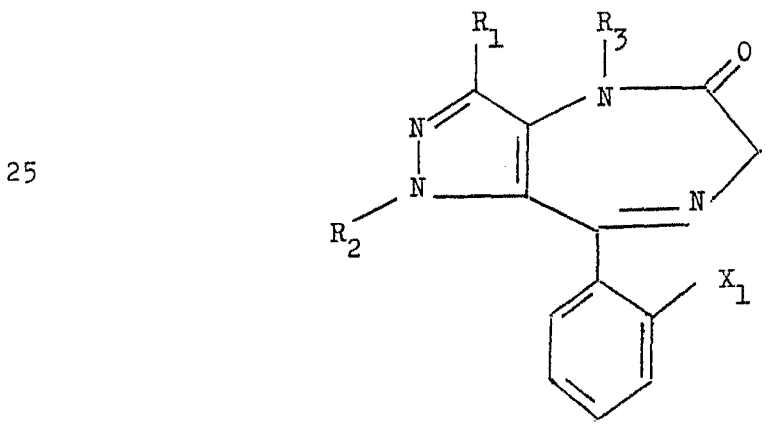
caracterizado porque un compuesto de 5-aroil-4-(2-halo-  
acetamido)pirazol que tiene la fórmula

30



o una sal del mismo, es hecho reaccionar con amoníaco; en  
 15 que R<sub>1</sub> es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es un grupo alcoholo que tie-  
 ne menos de 4 átomos de carbono o alilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno  
 o metilo, X<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro o trifluorometilo, y  
 X<sub>2</sub> es bromo, cloro o yodo.

5.- Procedimiento para la producción de compuestos  
 20 de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula



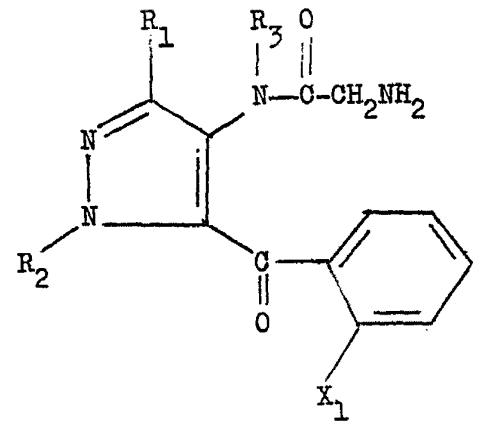
30

28 MAY



caracterizado porque un compuesto de 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol que tiene la fórmula

5



10

15

es sometido a cierre de ciclo; en que  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcohol que tiene menos de 4 átomos de carbono o alilo,  $R_3$  es hidrógeno o metilo, y  $X_1$  es hidrógeno, cloro o trifluorometilo.

20

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que el cierre de ciclo se realiza haciendo reaccionar una sal del compuesto de 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol con una base.

25

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que el cierre de ciclo se realiza preparando primeramente una sal del compuesto de 4-(2-aminoacetamido)-5-aroilpirazol "in situ", y haciendo reaccionar después la sal con una base.

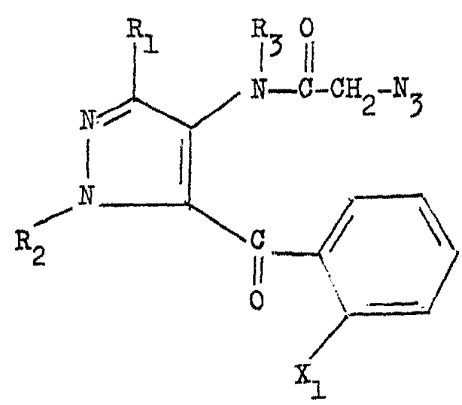
30

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que el cierre de ciclo se lleva a cabo hidrogenando



29  
 catalíticamente un compuesto de 5-aroil-4-(2-azidoaceta-  
 mido)pirazol que tiene la fórmula

5



10

15        en un medio neutro; en que R<sub>1</sub> es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es  
 un grupo alcohilo que tiene menos de 4 átomos de carbono  
 o alilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo, y X<sub>1</sub> es hidrógeno,  
 cloro o trifluorometilo.

20        9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
 8, en que la hidrogenación se lleva a cabo en un disol-  
 vente de alcanol inferior en presencia de níquel Raney.

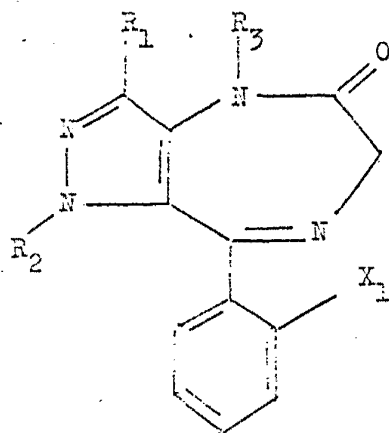
10.- Procedimiento para la producción de compuestos  
 de pirazolodiazepinona que tiene la fórmula

25

30 MAY



5

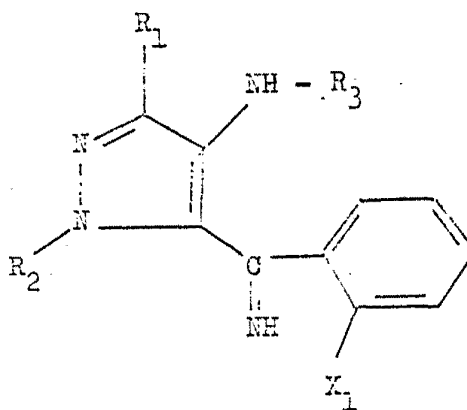


10

15

caracterizado porque un compuesto de 4-amino-5-benzimidolpirazol que tiene la fórmula

20

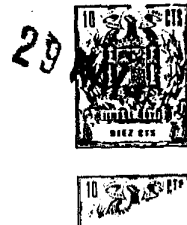


25

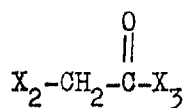
30

es hecho reaccionar con un compuesto de halogenuro de

haloacetilo que tiene la fórmula



5

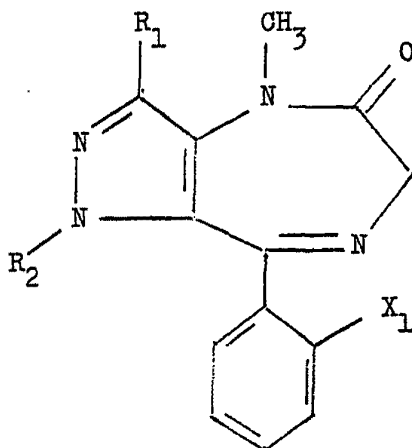


en presencia de una base; en que  $\text{R}_1$  es metilo o etilo,  
 $\text{R}_2$  es un grupo alcoholo que tiene menos de 4 átomos de  
10 carbono o alilo,  $\text{R}_3$  es hidrógeno o metilo,  $\text{X}_1$  es hidrógeno,  
cloro o trifluorometilo,  $\text{X}_2$  es bromo, cloro o yodo, y  
 $\text{X}_3$  es bromo o cloro.

11.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
10, en que la base es una solución acuosa de un hidróxido  
15 de metal alcalino.

12.- Procedimiento para la producción de compuestos  
de pirazolodiazepinona que tienen la fórmula

20



25

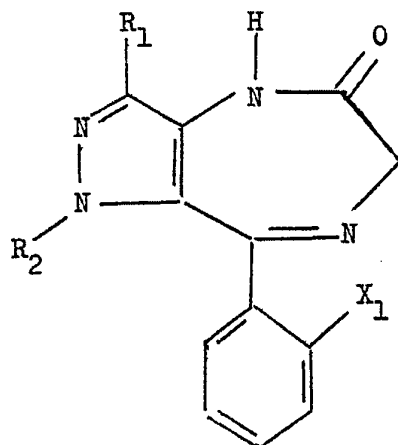
30

24.5.69

caracterizado porque un compuesto de pirazolodiazepinona que tiene la fórmula

5

10



15

es hecho reaccionar con un agente metilante en presencia de una base, en que  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcohilo que tiene menos de 4 átomos de carbono o alilo, y  $X_1$  es hidrógeno, cloro o trifluorometilo.

20

13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en que el agente metilante es un halogenuro de metilo y la base es un hidruro de metal alcalino.

25

14.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en que el agente metilante es sulfato de dimetilo y la base es un hidruro de metal alcalino.

15.- Procedimiento para la producción de compuestos de pirazolodiazepinona.

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

Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas escritas

30

a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 MAY. 1969



P.A.

Alfonso de Elizaburu  
For Editor

24.5.69

- 65 -

A.F.A.