

36,847

P.- 41.685

SECCION TECNICA
COMERCIALIZACION I. P. C.
CASE <u>C-01</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

PD-1378

20 NOV. 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANYY

entidad / de nacionalidad norteamericana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE PIRAZOL-
DIAZEPINONA" (Clase Internacional C07d)

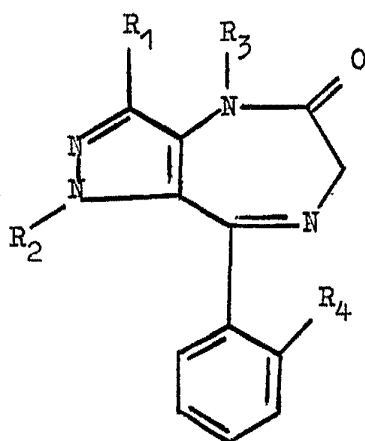
19.5.69.



La presente invención se refiere a un procedimiento para producir nuevos compuestos de pirazoldiazepinona. Más en particular, la invención se refiere a un procedimiento para producir compuestos de pirazoldiazepinona que tienen la fórmula:

5

10



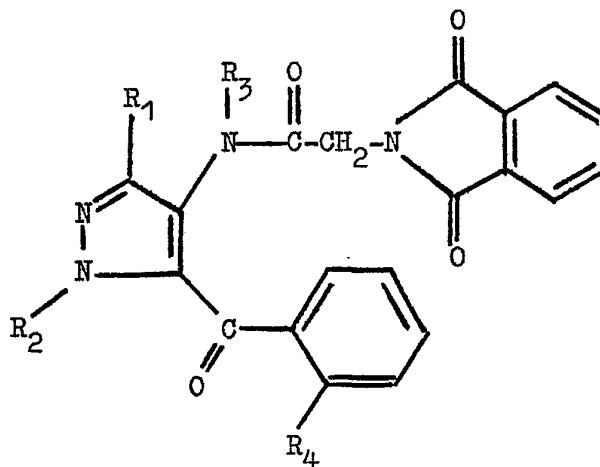
15

I

y sales de ellos, haciendo reaccionar un compuesto de 5-aroil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol que tiene la fórmula:

20

25



II

30
19.5.69.



con hidrazina anhidra; donde R_1 es metilo o etilo, R_2 es un grupo alcoholilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, R_3 es hidrógeno o metilo y R_4 es hidrógeno o trifluorometilo.

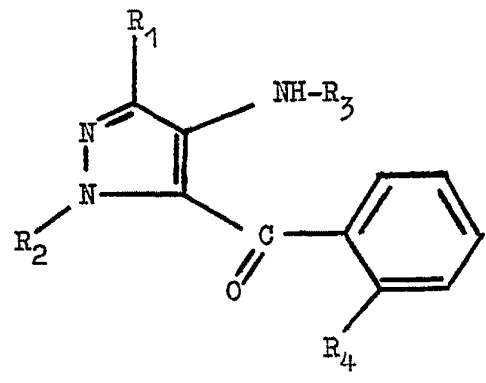
5 Según la invención, la reacción del compuesto de 5-aroíl-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol de la anterior fórmula II con la hidrazina se efectúa preferiblemente en un medio disolvente no reactivo, a temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Entre los disolven-
10 tes que se pueden usar se incluyen los alcanoles inferiores tales como metanol, etanol y propanol; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dimetílico del dietilén-
 glicol; amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona; ace-
15 tonitrilo; y sulfóxido de dimetilo; así como mezclas de ellos. El alcohol inferior es un disolvente preferido. La temperatura de reacción no es crítica, y se puede variar en amplio intervalo, como se ha indicado antes. Una temperatura preferida es una comprendida entre 50 y 80°C, o
20 la temperatura de reflujo del disolvente elegido. A tal temperatura, la reacción se completa esencialmente tras un período de aproximadamente 1 a 5 horas, aunque el período de reacción tampoco es crítico y se puede variar fuera de estos límites. Aunque se pueden usar cantidades
25 equivalentes de reaccionantes, los mejores resultados se obtienen cuando se usan al menos 2, y preferiblemente más, moles de hidrazina por mol del reaccionante 5-aroíl-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol. Durante el curso de la reacción se forma ftalhidrazida como producto secundario insoluble, y lo mejor es eliminarla antes de aislar el pro-
30
19.5.69.

28
1969

ducto de pirazolidiazepinona deseado. El producto de pirazolidiazepinona de la reacción se puede aislar directamente en forma libre, que tiene la anterior fórmula I, o en forma de sal, por ajuste apropiado del pH, según se desee.

5 Los materiales de partida, 5-aroíl-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazoles, se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de 4-amino-5-aroíl-pirazol, que tiene la fórmula:

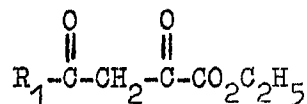
10
15



III

20 con cloruro de ftalimidoacetilo, en presencia de piridina u otra amina terciaria en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano. A su vez, los compuestos de 4-amino-5-aroílpirazol se preparan por una diversidad de métodos. Un método general para preparar los 4-amino-5-benzoílpirazoles, es decir, los compuestos de la anterior
25 fórmula III en los que tanto R3 como R4 son hidrógeno, es el siguiente:

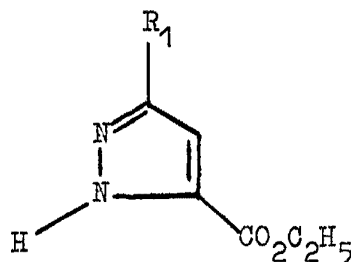
El éster etílico de un ácido 2,4-dioxoalcanoico que tiene la fórmula:



IV

5 se hace reaccionar con hidrazina, dando un éster de ácido pirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula:

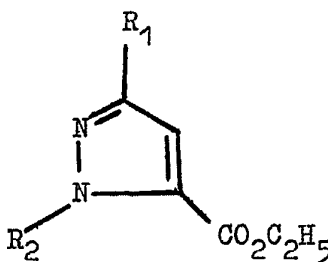
10



V

15 el cual, a su vez, se hace reaccionar con un agente de alcoholación, tal como un haluro, sulfato o hidrocarburo-sulfato de alcoholo, para introducir un grupo alcoholo en posición 1, dando un éster de ácido pirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula:

20



25

VI

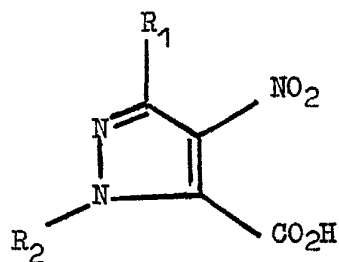
Este éster intermedio se hidroliza, dando el ácido carboxílico libre correspondiente, que luego se hace reaccionar con ácido nítrico en ácido sulfúrico, dando un ácido 4-nitropirazol-5-carboxílico que tiene la fórmula:

30

19.5.69.



5

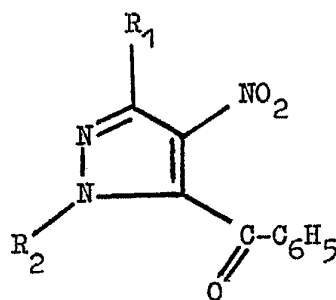


VII

10

Este ácido intermedio se hace reaccionar después con un agente de halogenación, tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, y el cloruro de 4-nitropirazol-5-carbonilo intermedio que se obtiene se hace reaccionar con benceno y cloruro de aluminio, dando un 5-benzoil-4-nitropirazol que tiene la fórmula:

15



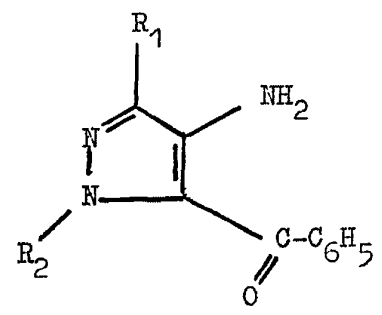
VIII

20

25

que finalmente se hace reaccionar con un agente reductor apropiado para reducir el grupo nitro y dar uno de los materiales de partida de 4-amino-5-benzoilpirazol deseados que tienen la fórmula:

5



IX

Los métodos anteriores, así como otros para preparar compuestos intermedios relacionados, se describen en detalle más adelante, para la preparación de compuestos individuales. En las fórmulas III a IX, los símbolos R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen todos el mismo significado antes indicado.

Los compuestos de pirazolodiazepinona producidos por el procedimiento de la invención pueden existir en forma libre, que tiene la anterior fórmula I, o en forma de sal. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se obtienen como se ha descrito antes, o por reacción de los compuestos de pirazolodiazepinona libre con cualquiera de un cierto número de ácidos inorgánicos, incluyendo el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, y con ciertos ácidos orgánicos fuertes, tales como metanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico.

Los compuestos de pirazolodiazepinona libre de fórmula I en los que R₃ es hidrógeno también forman sales farmacéuticamente aceptables por reacción con una base fuerte. Entre las bases fuertes adecuadas para este fin se incluyen los hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, hi-

30
19.5.69.



druros de metal alcalino tales como hidruro sódico, alcó-
xidos de metal alcalino, e hidróxidos de metal alcalino-
térreo.

5 Los compuestos de pirazolodiazepinona libre y
sus sales pueden diferir algo en ciertas propiedades fí-
sicas, tal como solubilidad en disolventes polares, pero
por lo demás son equivalentes para los fines de la inven-
ción.

10 Los compuestos producidos por el procedimien-
to de la invención son nuevos compuestos químicos que son
útiles como agentes farmacológicos. Como tales, ejercen
efecto de depresión sobre el sistema nervioso central, que
se muestra por su capacidad para evitar la presencia de
convulsiones en animales de laboratorio después de la ad-
15 ministración de pentametiléntetrazol, y también por su
capacidad para superar el comportamiento inhibido en ani-
males puestos en situación que produce ansiedad.

La actividad anticonvulsiva se mide en un en-
sayo normalizado que se efectúa esencialmente como ha si-
do descrito por Chen y otros, A.M.A. Archives of Neurolo-
20 gy and Psychiatry, vol. 66, págs. 329-337 (1951), y vol.
68, págs. 498-505 (1952), y por Chen y otros, Journal of
Pharmacology and Experimental Therepeutics, vol. 103,
págs. 54-61 (1951). En este ensayo se da a cada una de un
25 grupo de 5 ratas una dosis oral medida de un compuesto de
ensayo disuelto en agua o suspendido en acacia, seguida
30 min después por una dosis subcutánea de 93 mg/kg de
pentametiléntetrazol. Esta cantidad de pentametiléntetra-
zol produce rápidamente convulsiones en el 98 a 100% de
30 las ratas de control sin tratar. Luego se observan visual

19.5.69.



29 MAY 1969

mente los animales tratados, durante 30 min después de la
administración del pentametiléntetrazol, y se juzga la ac-
tividad anticonvulsiva observando el tiempo de iniciación
y la importancia de los accesos convulsivos clónicos, y
5 el número de animales completamente protegidos de convul-
siones. La actividad de un compuesto de ensayo a cada ni-
vel de dosificación se clasifica como sigue: 4+, protec-
ción de las 5 ratas; 3+, protección de 3 ó 4 ratas; 2+,
protección de 1 ó 2 ratas; 1+, retraso en la iniciación;
10 0, ningún efecto.

En la tabla siguiente se muestran los resul-
tados obtenidos para algunos compuestos representativos
producidos por el procedimiento de la presente invención,
cuando se someten a ensayo por el anterior método. Los
15 compuestos de la tabla se identifican por referencia a la
fórmula I.

19.5.69.



Actividad anticonvulsiva

	Compuesto				Dosis, mg/kg	Clasifi- cación
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	4+
					2	0
10	CH ₃	CH ₃	H	H	32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	0-1+
	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	63	4+
					32	3-4+
					16	1+
					8	0
15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	63	4+
					32	4+
					16	2-3+
					8	0
20	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CF ₃	63	4+
					32	4+
					16	4+
					8	0

25 La actividad contra la ansiedad se determina en un ensayo en que se mide el consumo de alimento por ratas que han sido puestas en una situación que produce ansiedad. En este ensayo se deja que se ajusten al ambiente del laboratorio, durante al menos 3 días antes del ensayo, unos machos de rata albina Holtzman recientemente llegados. Cuando son sometidos al ensayo, los animales

30
19.5.69.



son experimentalmente ingenuos, no están bajo condiciones de privación alimenticia, y pesan aproximadamente 230 g. Una vez ajustadas al ambiente normal del laboratorio, se da a cada una de un grupo de 8 ratas una dosis medida del compuesto de ensayo, disuelto en agua o suspendido en metocel acuoso al 0,2%, por intubación oral, y se ponen inmediatamente en una jaula individual de metabolismo. Se deja un período de 30 min para absorción del compuesto de ensayo, y luego se da acceso a cada animal a una preparación de leche, en un tubo graduado y calibrado. La preparación consiste en 1 parte de leche condensada endulzada y 2 partes de agua. La ingestión total de leche por cada animal, al cabo de 1 hora y 2 horas, se registra y compara con la de un grupo de 8 animales de control sin tratar. También se observan los animales para detectar cualquier signo y síntoma de mal comportamiento. Una ingestión de leche mayor que la normal, por los animales tratados, se considera como indicación de que el compuesto de ensayo, actuando sobre los sistemas inhibidores del cerebro, ha suprimido la tendencia natural de los roedores a quedar inmovilizados en una situación nueva, productora de ansiedad, representada en el ensayo por el aislamiento en la jaula de metabolismo. Una dosis dada del compuesto de ensayo se considera activa si causa una cantidad media de ingestión mayor que 5,0 ml por animal, al final de la primera hora de ensayo. Durante este mismo período, los controles no tratados consumen normalmente de 2,0 a 4,0 ml de leche.

Las actividades contra la ansiedad, de algunos compuestos representativos producidos por el procedimiento.

29 MAY



miento de la presente invención, según se determina por el método anterior, se muestran en la tabla siguiente, en la que los compuestos son identificados, de nuevo, por referencia a la fórmula I. La tabla muestra también los resultados obtenidos con diazepam y clordiazepóxido, que son conocidos como clínicamente útiles para el tratamiento de estados de ansiedad. La demostración de actividad del diazepam y clordiazepóxido indica la validez del método de ensayo para determinar la actividad contra la ansiedad.

19.5.69.



Actividad contra la ansiedad

	Compuesto				Dosis, mg/kg	Ingestión de le- che tras 1 hora, ml
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	40	12,0
					20	13,5
					10	13,2
					5	8,5
					2,5	7,4
					1,25	4,6
10	CH ₃	CH ₃	H	H	40	5,8
					20	5,2
					10	5,9
					5	4,8
					2,5	3,8
					1,25	2,6
15	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	40	9,1
					20	6,9
					10	6,0
					5	5,6
					2,5	4,8
20	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	40	5,2
					20	9,1
					10	5,0
					5	3,5
25	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CF ₃	20	10,4
					10	6,8
					5	6,5
30	Diazepam				40	10,7
					20	12,1
					10	7,4
					5	7,1
					2,5	8,0
19.5.69.	Clordiazepóxido				40	10,7
					20	11,4
					10	8,1
					5	4,7



Los compuestos de pirazolodiazepinona producidos por el procedimiento de la invención se administran preferiblemente por vía oral, como se ha indicado antes, aunque también se puede usar la administración parenteral. Se pueden combinar con un vehículo o diluyente, sólido o líquido, y se pueden hacer disponibles en cantidades variables, en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos y suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se añaden a una solución de 8,5 g de hidrazina anhidra en 150 ml de metanol 55 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, y la mezcla resultante se agita y calienta a reflujo durante 3 horas, y luego se concentra bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del metanol. Se añaden al residuo 200 ml de agua y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla acuosa ácida se agita enérgicamente durante 20 min, y se filtra, para eliminar el producto secundario precipitado no deseado, ftalhidrazida. El filtrado se hace básico con amoníaco acuoso concentrado, y la mezcla básica se enfría, dando un precipitado sólido de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazol- $\left[4,3\text{-e}\right]\left[1,4\right]$ -diazepin-5(1H)-ona, que es aislada, secada y cristalizada con tolueno; p.f. de 219 a 222°C.

La sal de sulfato se prepara como sigue. Se disuelve el producto anterior (1,3 g) en 40 ml de ácido sulfúrico 0,5 N, y la solución se somete a liofilización.

19.5.69.



El sólido obtenido se disuelve en 7 ml de metanol caliente, y la solución en metanol se trata con 7 ml de acetato de etilo, y luego con el éter suficiente para efectuar la precipitación de sulfato de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e/1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona sólido, que es aislado y secado; p.f. de 265 a 268°C (con descomposición).

La sal metanosulfonato se obtiene tratando una solución de 0,8 g de 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e/1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, en 10 ml de tolueno caliente, con 0,3 g de ácido metanosulfónico, y añadiendo luego el éter seco suficiente para provocar la cristalización de la sal deseada; p.f., 265°C.

La sal sódica se obtiene como sigue. Se agita 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e/1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona (5,2 g) con 40 ml de hidróxido sódico 0,5 N, se filtra la mezcla resultante, y el filtrado se somete a liofilización. El residuo sólido se disuelve 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 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e/1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, sal sódica monohidratada; p.f. mayor de 300°C (se oscurece a 295°C).

Ejemplo 2

Una mezcla consistente en 40 g de 5-benzoil-1,3-dimetil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, 7 g de hidrazina anhidra y 100 ml de metanol se agita y calienta a reflujo durante 3 horas, y luego se concentra bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del metanol. Se añaden al residuo 200 ml de agua y 25 ml de ácido clorhídrico

19.5.69.



concentrado, y la mezcla resultante se agita enérgicamente durante 20 min, y luego se filtra para eliminar el producto secundario precipitado no deseado, ftalhidrazida.

5 El filtrado se hace básico con amoníaco acuoso concentrado, y la mezcla básica se enfría, dando un precipitado sólido de 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e}$ / $\overline{1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, que es aislada, secada y cristalizada a partir de tolueno; p.f. de 267 a 269°C.

10 El producto de base libre (2,5 g) se disuelve en 15 ml de cloruro de hidrógeno etanólico, se enfría la solución resultante, y el clorhidrato de 4,6-dihidro-1,3-dimetil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e}$ / $\overline{1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona que precipita se aísla y cristaliza a partir de cloroformo-metanol-éter; p.f., 295°C.

15 Ejemplo 3

Utilizando el método general descrito en los ejemplos 1 y 2, se obtienen los siguientes compuestos de pirazolodiazepinona, por las reacciones indicadas.

20 (a) 3-etil-4,6-dihidro-1-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e}$ / $\overline{1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, p.f. de 236 a 239°C, tras cristalización a partir de tolueno; de la reacción de 41,6 g de 5-benzoil-3-etil-1-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol con 7 g de hidrazina anhidra en metanol.

25 (b) 1,3-dietil-4,6-dihidro-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e}$ / $\overline{1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, p.f. de 212 a 215°C, tras cristalización a partir de tolueno; de la reacción de 43 g de 5-benzoil-1,3-dietil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol con 7 g de hidrazina anhidra en metanol.

30 (c) 4,6-dihidro-1-isopropil-3-metil-8-fenilpirazol- $\overline{4,3-e}$ / $\overline{1,4}$ -diazepin-5(1H)-ona, p.f. de 200 a
19.5.69.



203°C, tras cristalización a partir de tolueno; de la reacción de 43 g de 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol con 7 g de hidrazina anhidra en metanol.

5 (d) 1-etil-4,6-dihidro-3,4-dimetil-8-fenilpirazol- $\overline{[4,3-e][1,4]}$ -diazepin-5(1H)-ona, p.f. de 99 a 102°C, tras varias cristalizaciones a partir de ciclohexano, con tratamiento con carbón vegetal; de la reacción de 43 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(2-ftalimido-N-metilacetamido)-
10 pirazol con 7 g de hidrazina anhidra en metanol.

(e) 1-etil-4,6-dihidro-3-metil-8-(alfa,alfa, alfa-trifluoro-o-tolil)-pirazol- $\overline{[4,3-e][1,4]}$ -diazepin-5(1H)-ona, p.f. de 195 a 197°C, tras varias cristalizaciones a partir de tolueno; de la reacción de 48 g de 1-etil-3-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-o-toluoil)-pirazol con 7 g de hidrazina anhidra en metanol.
15

Materiales de partida

Los diversos materiales de partida empleados para los ejemplos anteriores, y productos intermedios requeridos para su preparación, se obtienen por los métodos descritos a continuación.
20

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% y 65 g de ácido sulfúrico fumante (23% de trióxido de azufre) se añaden, en porciones, a tal velocidad que se mantenga la temperatura a aproximadamente 70°C, 37 g de ácido 1,3-dimetilpirazol-5-carboxílico. (Para la preparación de este y compuestos relacionados véase Chemische
25
30

19.5.69.



Berichte, vol. 59, pág. 606, 1926). Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a de 95 a 100°C durante 3 horas, se enfría y se vierte en agua de hielo. El ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxílico sólido que precipita se aísla, se lava con agua de hielo y se seca; p.f. de 166 a 167°C tras cristalización con agua.

(2) Acido 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico, p.f. de 157 a 160°C, tras cristalización con acetato de etilo; obtenido por el anterior método (1), por 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.f. de 158 a 160°C; obtenido por el anterior método (1), por nitración de ácido 1-isopropil-3-metilpirazol-5-carboxílico. (Para la preparación de este compuesto último citado, y compuestos relacionados, véase Archiv der Pharmazie, vol. 281, pág. 178, 1943).

(4) Acido 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico.

Se añade hidrazina anhidra (19,9 g), gota a gota, con enfriamiento mediante 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. Se retira el baño de enfriamiento y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, y luego se destila bajo presión reducida, dando éster etílico del ácido 3-etilpirazol-5-carboxílico; p.eb. de 125 a 132°C/0,3 mm Hg.

Una mezcla de 71 g de éster etílico del ácido



1969

3-etilpirazol-5-carboxílico y 27,7 g de sulfato de dimetilo se calienta, primero a 95°C durante 30 min y luego a 160°C, se enfría hasta aproximadamente 100°C, y luego se añade, con agitación, a una solución de 74 g de hidróxido sódico en 190 ml de agua. La mezcla alcalina se calienta en un baño de vapor de agua durante 1 hora, se enfría y se acidifica por tratamiento con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. El ácido 3-etil-1-metilpirazol-5-carboxílico monohidratado sólido que precipita es aislado, lavado con cloruro sódico acuoso saturado y con agua fría, y secado; p.f. de 132 a 135°C, tras cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo.

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 min, 65 g de ácido 3-etil-1-metilpirazol-5-carboxílico, y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor de agua durante 2,5 horas. Luego se enfría y vierte sobre 200 g de hielo. El ácido 3-etil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, lavado con cloruro sódico acuoso saturado y con agua fría, y secado; p.f. de 120 a 123°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

(5) Acido 1,3-dietil-4-nitropirazol-5-carboxílico.

Una solución de 83 g de éster etílico del ácido 3-etilpirazol-5-carboxílico en 65 ml de cloruro de metileno se añade rápidamente a una solución de 90 g de fluoborato de trietiloxonio en 300 ml de cloruro de metileno, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente.

28 14



biente durante 4,5 horas. Luego se enfría en un baño de hielo mientras se añaden aproximadamente 250 ml de hidróxido sódico acuoso al 10%. La capa de cloruro de metileno se separa, se lava con agua, se seca, se evapora, y el residuo se destila, dando éster etílico del ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico, p.eb. de 54 a 56°C/0,3 mm Hg.

A una solución de 96 g de éster etílico del ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico en 260 ml de etanol al 95%, se añade una solución de 35 g de hidróxido potásico en 61 ml de agua, y la mezcla resultante se agita y calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se concentra para eliminar etanol. Se añaden al concentrado 260 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfría y acidifica con 70 ml de ácido clorhídrico concentrado. Tras nuevo enfriamiento, el ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, lavado con agua fría, y secado; p.f. de 100 a 102°C. Este producto intermedio, ácido 1,3-dietilpirazol-5-carboxílico (61 g) es nitrado por reacción con una mezcla de 40 ml de ácido nítrico al 90% y 122 g de ácido sulfúrico fumante, según el método de nitración antes descrito en (4), para dar el deseado ácido 1,3-dietil-4-nitropirazol-5-carboxílico, p.f. de 132 a 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 hidrosulfito sódico, a tal velocidad que se mantenga la temperatura a de 75 a 80°C. La mezcla resultante se agita luego a temperatura ambiente durante 3 horas más, se enfría a de 0 a 5°C, 19.5.69.



y el ácido 4-amino-1-etil-3-metilpirazol-5-carboxílico sólido que precipita es aislado, lavado con agua con hielo y secado; p.f., 210°C (con descomposición).

C. 5-benzóil-4-nitropirazoles

5 (1) 5-benzóil-1,3-dimetil-4-nitropirazol

Una mezcla consistente 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 se agita y calienta a 95°C durante 2 horas, después se enfría y se vierte en 150 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa es agitada durante 10 min, y la capa de tolueno es separada, lavada con 100 ml de carbonato potásico acuoso al 10%, secada y evaporada. El residuo, que es cloruro de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carbonilo, se disuelve en 30 ml de benceno, y la solución se añade a una suspensión de 15 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo, en 150 ml de benceno. La mezcla de reacción es agitada y calentada a reflujo durante 3 horas, enfriada, y vertida en 150 ml de agua con hielo. La capa de benceno es separada, lavada con agua y con 100 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N, secada, y evaporada, dando 5-benzóil-1,3-dimetil-4-nitropirazol; p.f. de 63 a 65°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

25 (2) 5-benzóil-1-etil-3-metil-4-nitropirazol, p.f. igual a 52°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el anterior método (1), por 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-nitropi-

30
19.5.69.



razol-5-carbonilo, y subsiguiente reacción de este cloruro de ácido intermedio con 27 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo, en 220 ml de benceno.

(3) 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol

5

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 de 95 a 100°C durante 1 hora, y mantenida luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Luego se diluye con 200 ml de benceno, y la solución en benceno se vierte en 250 ml de agua. La mezcla acuosa se agita enérgicamente durante 15 min, y la fase de benceno es separada, lavada varias veces con cloruro sódico acuoso saturado y con carbonato potásico acuoso al 10%, secada y evaporada, dando un residuo de cloruro de 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo que es purificado por destilación; p.eb. de 79 a 85°C/0,3 mm Hg. Este cloruro de ácido intermedio (30 g) se hace reaccionar con 18 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo, en 235 ml de benceno, según el anterior método (1), dando el deseado 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol, p.eb. de 148 a 153°C/0,3 mm Hg.

10

15

20

(4) 5-benzoil-3-etil-1-metil-4-nitropirazol, p.f. de 57 a 59°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el anterior método (3), por 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.eb. de 94 a 97°C/0,3 mm Hg, y subsiguiente reacción de este cloruro de ácido intermedio (34

25

30
19.5.69.



g) con 21 g de cloruro de aluminio anhidro en 293 ml de benceno.

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

D. 4-amino-5-aroilpirazoles

(1) 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol

Una mezcla consistente en 10,0 g de 5-benzoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol, 0,5 g de níquel Raney y 100 ml de metanol es agitada con hidrógeno, a una presión inicial de 3,5 kg/cm², hasta que se absorben 3 equivalentes moleculares de hidrógeno. Luego se elimina el catalizador por filtración, y el filtrado se evapora bajo presión reducida, dando 4-amino-5-benzoil-1,3-dimetilpirazol, aislado como aceite que es adecuado para ser usado sin más purificación. La sal de clorhidrato, p.f. igual a 192°C, se prepara tratando la base libre, en alcohol isopropílico, con exceso de cloruro de hidrógeno, añadiendo éter a la mezcla resultante, enfriando y aislando la sal precipitada.

(2) 4-amino-5-benzoil-1-etil-3-metilpirazol, aceite adecuado para ser usado sin más purificación (sal de clorhidrato monohidratada, p.f. de 175 a 177°C); obtenido por el anterior método (1), por hidrogenación de 26

30
19.5.69.



g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-nitropirazol en presen-
cia de 0,5 g de níquel Raney en 150 ml de metanol.

(3) 4-amino-5-benzoil-1-isopropil-3-metilpira-
zol, aceite adecuado para ser usado sin más purificación
5 (sal clorhidrato, p.f. igual a 203°C con descomposición);
obtenido por el anterior método (1), de la hidrogenación
de 20 g de 5-benzoil-1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol
en presencia de 5 g de níquel Raney en 125 ml de metanol
y 125 ml de tetrahidrofurano.

10 (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 eta-
nol al 95% y 152 ml de agua, se añaden de una vez 4,9 ml
de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante
15 es agitada a temperatura ambiente durante 30 min, y luego
es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora. Tras en-
friar, la mezcla es filtrada con ayuda de sílice de diato-
meas, y dicho filtrado es evaporado a sequedad. El resi-
duo es diluido con éter, la mezcla etérea es filtrada, y
20 el filtrado es lavado con hidróxido sódico 1 N y con clo-
ruro sódico acuoso saturado, es secado, tratado con car-
bón orgánico y evaporado a sequedad. El residuo es desti-
lado bajo presión reducida, para dar el deseado 4-amino-
5-benzoil-3-etil-1-metilpirazol, p.eb. de 143 a 147°C/0,3
25 mm Hg.

(5) 4-amino-5-benzoil-1,3-dietilpirazol, acei-
te recogido a p.eb. de 156 a 205°C/0,3-0,5 mm Hg (sal
clorhidrato, p.f. de 170 a 173°C); obtenido por el ante-
rior método (1), de la hidrogenación de 51,6 g de 5-ben-
zoil-1,3-dietil-4-nitropirazol en presencia de 6 g de ní-

30
19.5.69.



quel Raney en 450 ml de tetrahidrofurano y 150 ml de metanol.

(6) 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-o-toluoíl)-pirazol.

5 Una mezcla consistente 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, enfriada y vertida en agua con hielo. La mezcla acuosa es agitada durante aproximadamente 10 min, y la capa de tolueno es separada, lavada con carbonato potásico al 10%, secada y evaporada, dando un residuo de cloruro de 1-etil-3-metil-4-nitropirazol-5-carbonilo, adecuado para ser usado sin más purificación.

15 A una solución agitada de 54,5 g del anterior producto 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 se aísla y cristaliza a partir de acetonitrilo; p.f. de 175 a 176°C. Una mezcla de 60 g de esta carboxamida intermedia y 350 ml de oxiclорuro de fósforo es agitada y calentada a reflujo durante 3 horas, y la solución resultante es evaporada bajo presión reducida, dando un residuo de 5-ciano-1-etil-3-metil-4-nitropirazol que cristaliza por reposo; p.f. de 60,5 a 61,5°C, tras cristalización a partir de cloroformo-ligroína. Una mezcla consistente en 45 g de este pirazol intermedio, 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/cm², hasta que son absorbi-

30
19.5.69.



dos 3 equivalentes moleculares de hidrógeno. Luego se separa el catalizador por filtración, y el filtrado es evaporado dando 4-amino-5-ciano-1-etil-3-metilpirazol; p.f. de 82 a 84°C tras cristalización a partir de isooctano.

5 A una solución agitada de alfa, alfa, alfa-trifluoro-o-tolil-litio, preparada a partir de 146 g de 2-bromo-alfa, alfa, alfa-trifluorotolueno 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
10 agitada y calentada a reflujo durante 18 horas. Luego es tratada con 230 ml de cloruro amónico acuoso saturado, y la fase orgánica es separada y sometida a extracción con 600 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se añaden al extracto 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla ácida
15 es calentada a de 85 a 90°C durante 10 min. Tras enfriar, se hace fuertemente básica con hidróxido sódico acuoso al 50%, y la mezcla básica es sometida a extracción con cloroformo. Después, el extracto en cloroformo se seca y evapora a sequedad, para dar un residuo sólido de 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-o-toluoíl)-
20 pirazol, p.f. de 90 a 92°C.

E. 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)-pirazol

25 Una mezcla consistente en 9,2 g de 4-amino-5-benzoíl-1-etil-3-metilpirazol, 8,5 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 150 ml de piridina es agitada y calentada a reflujo durante 90 min, evaporada bajo presión reducida, enfriada y diluída con 300 ml de agua con hielo. Tras 2,5 horas a temperatura ambiente, el 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(p-toluensulfonamido)-pirazol sólido que precipita es
30

19.5.69.



aislado, lavado con agua y secado.

5 A una mezcla agitada de 2,0 g de hidruro só-
dico al 50% en una dispersión de aceite mineral, y 30 ml
de N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente, se añaden
10 en porciones 13,5 g de 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(p-
toluensulfonamido)-pirazol. La mezcla resultante es agita-
da durante 30 min, se añaden gota a gota 8,8 g de sulfato
de dimetilo, y se continúa la agitación a temperatura am-
biente durante 2 horas. Luego se concentra la mezcla bajo
15 presión reducida, se diluye con acetato de etilo, y la so-
lución en acetato de etilo se lava con agua, con hidróxi-
do sódico 1 N, y con cloruro sódico acuoso saturado, se
seca, se evapora, y el residuo se tritura con éter de pe-
tróleo, para dar 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metil-p-to-
luensulfonamido)-pirazol.

20 Una mezcla consistente en 2,3 g de sodio, 13
g de naftaleno y 150 ml de 1,2-dimetoxietano es agitada
bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 90 min, y
se añade a la solución resultante una solución de 12 g de
25 5-benzoil-1-etil-3-metil-4-(N-metil-p-toluensulfonamido)-
pirazol en aproximadamente 100 ml de 1,2-dimetoxietano.
La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 ho-
ras, y luego se trata cuidadosamente con aproximadamente
35 ml de agua, y se diluye con un volumen igual de aceta-
30 to de etilo. Se despreja la fase acuosa, y la fase orgáni-
ca es lavada con cloruro sódico acuoso saturado y sometida
a extracción con 200 ml de ácido clorhídrico 1 N. El
extracto acuoso ácido se hace fuertemente alcalino con hi-
dróxido sódico acuoso al 30%, y la mezcla alcalina se so-
mete a extracción con éter. El extracto en éter es lavado

30
19.5.69.



con agua, secado, y evaporado, para dar el deseado 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)-pirazol, aislado como aceite que es adecuado para ser usado sin más purificación.

- 5 F. 5-aroíl-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazoles
(1) 5-benzoíl-1,3-dimetil-4-(2-ftalimidoaceta
mido)-pirazol

Una solución de cloruro de ftalimidoacetilo
(preparado haciendo reaccionar 20,5 g de ácido ftalimidoa
10 cético con un exceso de cloruro de tionilo, y evaporando
luego la mezcla de reacción hasta sequedad) en 75 ml de
diclorometano es añadida a una solución agitada de 21,5
g de 4-amino-5-benzoíl-1,3-dimetilpirazol y 16 g de piri-
dina en 250 ml de diclorometano, y la mezcla resultante se
15 agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se lava
dos veces con agua, se seca y se evapora, pra dar un re-
siduo de 5-benzoíl-1,3-dimetil-4-(2-ftalimidoacetamido)-
pirazol que es adecuado para ser usado sin más purifica-
ción.

- 20 (2) 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(2-ftalimidoa-
cetamido)-pirazol

A una mezcla agitada consistente en 34,5 g de
4-amino-5-benzoíl-1-etil-3-metipirazol, 24 g de piridina
y 400 ml de diclorometano se añade una solución de cloru-
25 ro de ftalimidoacetilo (preparado con 31 g de ácido ftali-
midoacético y exceso de cloruro de tionilo) en 100 ml de
diclorometano, y la mezcla resultante se agita a tempera-
tura ambiente durante 1 hora. Luego se lava dos veces con
agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se tri-
30 tura con éter, y el 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(2-ftalimi-



doacetamido)-pirazol sólido que se obtiene se aísla y se seca; p.f. de 218 a 220°C.

5 (3) 5-benzoíl-1-isopropil-3-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 24,3 g de 4-amino-5-benzoíl-1-isopropil-3-metilpirazol.

10 (4) 5-benzoíl-3-etil-1-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 22,9 g de 4-amino-5-benzoíl-3-etil-1-metilpirazol.

(5) 5-benzoíl-1,3-dietil-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 24,3 g de 4-amino-5-benzoíl-1,3-dietilpirazol.

15 (6) 1-etil-3-metil-4-(2-ftalimidoacetamido)-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-o-toluoíl)-pirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 29,7 g de 4-amino-1-etil-3-metil-5-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-o-toluoíl)-pirazol.

20 (7) 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(2-ftalimido-N-metilacetamido)-pirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 24,3 g de 5-benzoíl-1-etil-3-metil-4-(N-metilamino)-pirazol.

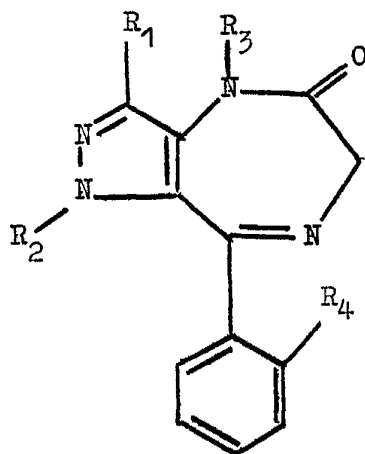
REIVINDICACIONES

24 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
19.5.69.

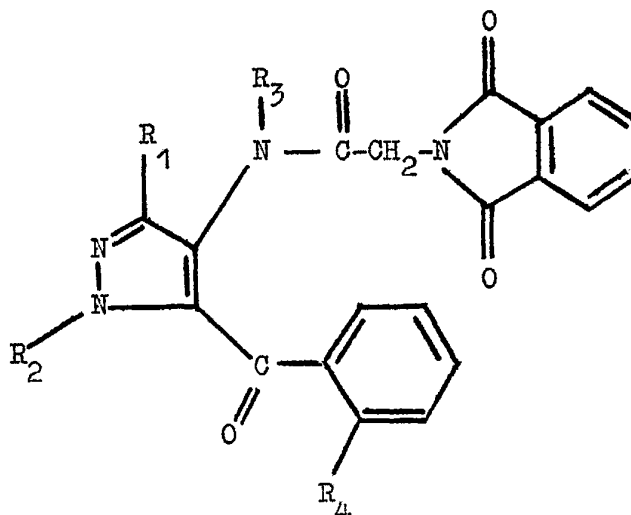


te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para producir compuestos de pirazoldiazepinona que tienen la fórmula:



5 y sales de ellos, caracterizado porque se hace reaccionar con hidrazina anhidra un compuesto de 5-aroíl-4-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol que tiene la fórmula:



y el producto de reacción es aislado en forma libre o en forma de sal; donde R_1 es metilo o etilo, R_2 es un grupo

14
19.5.69.



alcohilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, R_3 es hi
drógeno o metilo, y R_4 es hidrógeno o trifluorometilo.

2.- Procedimiento para producir compuestos de
pirazoldiazepinona.

5

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

Esta Memoria consta de treinta y una hojas es
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 MAY. 1969

P. A.

AL. G. de Fitzgibbon
Per Local

G.D.S.
19.5.69.