

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION - C  
CLASE C.07 A.61  
SIMPOR D K

P.- 44.541

PD-1382

379624

**Memoria descriptiva**

2



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA 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 PRODUCIR COMPUESTOS DE PIRAZOL-DIAZEPINONA"

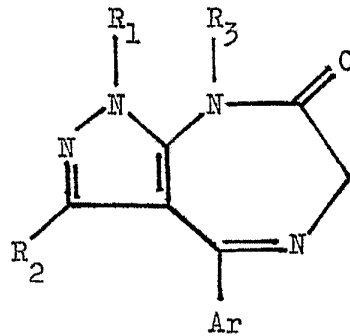
(Clase Internacional C07d)

=====

23.5.70.



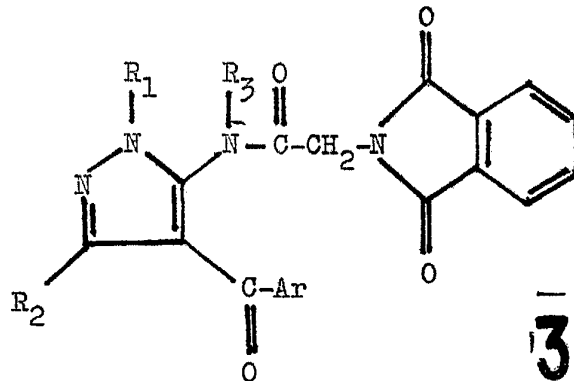
La presente invención se refiere a nuevos com-  
 puestos de pirazol-diazepinona que son útiles como agen-  
 tes farmacológicos, y a métodos para producirlos. Más en  
 particular, la invención se refiere a nuevos compuestos  
 5 de pirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, que tienen la  
 fórmula:



I

15 y a sus sales farmacéuticamente aceptables; donde R<sub>1</sub> es  
 metilo o etilo, R<sub>2</sub> es un grupo alcoholilo que tiene menos  
 de 4 átomos de carbono, o cloro, R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo,  
 y Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo.

Según la invención, los compuestos de pirazol-  
 20 -diazepinona que tienen la anterior fórmula I, y sus sa-  
 les, se producen haciendo reaccionar un compuesto de  
 4-aroil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, que tiene la  
 fórmula:



II

23.5.70.

379624



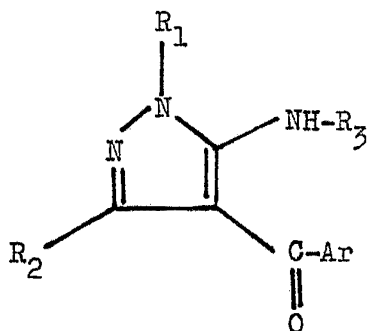
con hidrazina, donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y Ar son según se han definido antes. La reacción se efectúa preferiblemente en un medio disolvente no reactivo. Entre los disolventes que se pueden usar se incluyen los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y 2-propanol; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dimetílico del dietilén-glicol; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, cloroformo y sim-tetracloroetano; amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona; acetonitrilo; y sulfóxido de dimetilo; así como mezclas de ellos. Los disolventes individualmente preferidos son el etanol y diclorometano. Ni la temperatura ni la duración de la reacción son críticas, y ambas pueden variar en amplio intervalo, la temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 150°C, y la duración entre 1 y 48 horas. Una temperatura preferida es una comprendida entre 40 y 80°C, y a tal temperatura la reacción se completa esencialmente tras un período de aproximadamente 3 a 10 horas. Aunque se pueden emplear cantidades equivalentes de reaccionantes, los mejores resultados se obtienen cuando se usan al menos 2 moles de hidrazina por mol del reaccionante 4-aroil-5-(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 producto de pirazolodiazepinona deseado. El producto de pirazolodiazepinona puede ser aislado directamente en forma libre o en forma de sal, por ajuste apropiado del pH, según se desee.

Los compuestos de 4-aroil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol requeridos como materiales de partida en el

30  
23.5.70.



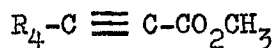
anterior procedimiento se preparan haciendo reaccionar un 5-amino-4-aroilpirazol, que tiene la fórmula:



10 III

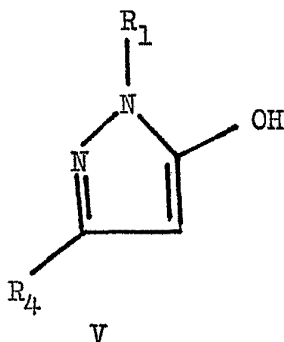
con cloruro de ftalimidoacetilo, en un disolvente no reactivo. A su vez, los 5-amino-4-aroilpirazoles de fórmula III se preparan por una variedad de métodos. Uno de tales métodos para preparar los 5-amino-4-aroil-3-(alcoholo inferior)-pirazoles, por ejemplo, es el siguiente.

15 Se hace reaccionar un alquinoato de metilo, que tiene la fórmula:



20 IV

con metil- o etilhidrazina, dando una 5-pirazolona que tiene la fórmula:



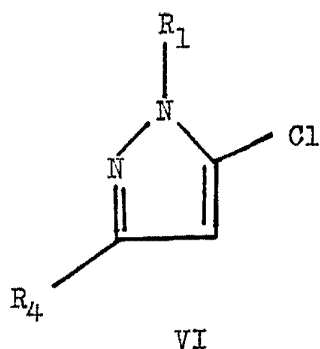
V

30 que a su vez se hace reaccionar con oxiclорuro de fósforo, 23.5.70.



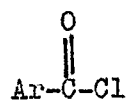
dando un 5-cloropirazol que tiene la fórmula:

5



10

El 5-cloropirazol intermedio es hecho reaccionar después con un cloruro de aroilo que tiene la fórmula:

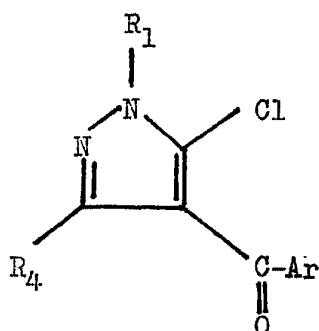


VII

15

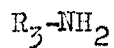
en presencia de cloruro de aluminio, dando un 4-aroil-5-cloropirazol que tiene la fórmula:

20



25

que se hace reaccionar finalmente con un compuesto de amina que tiene la fórmula:



IX

30

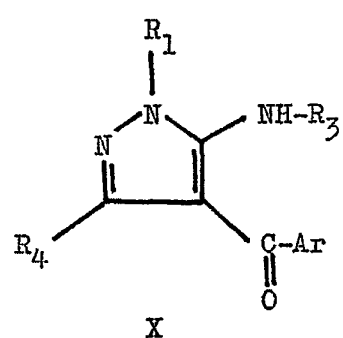
23.5.70.

379624



dando el material de partida deseado, 5-amino-4-aroil-3-(alcoholo inferior)-pirazol, que tiene la fórmula:

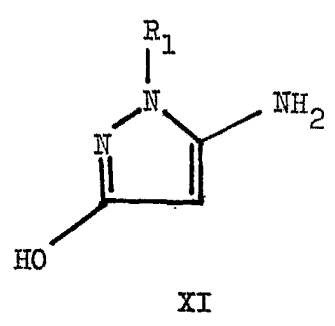
5



10 En las fórmulas IV-X, los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y Ar tienen el mismo significado antes indicado, y R<sub>4</sub> representa un grupo alcoholo que tiene menos de 4 átomos de carbono.

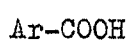
Los 5-amino-4-aroil-3-cloropirazoles intermedios, es decir, los compuestos de fórmula III en los que R<sub>2</sub> es cloro, se preparan según el siguiente método. Se ha  
15 ce reaccionar cianoacetato de etilo con metil- o etilhidrazina, y el 5-amino-3-hidroxipirazol producido, que tiene la fórmula:

20



25

es hecho reaccionar con un ácido arilcarboxílico que tiene la fórmula:



XII

30  
23.5.70.

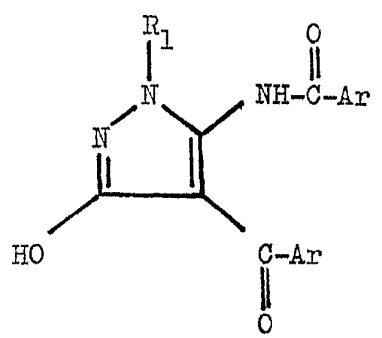
379624

2 J



en ácido polifosfórico, dando un 4-aroil-5-arilamido-3-hidroxipirazol que tiene la fórmula:

5

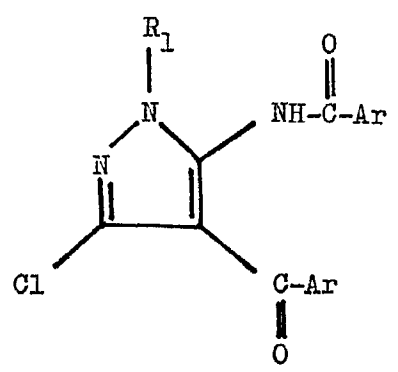


10

XIII

que luego se hace reaccionar con oxiclорuro de fósforo, dando un 4-aroil-5-arilamido-3-cloropirazol que tiene la fórmula:

15

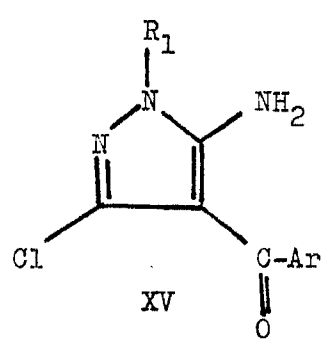


20

XIV

Luego se hace reaccionar directamente este compuesto intermedio con ácido bromhídrico en ácido acético, dando un 5-amino-4-aroil-3-cloropirazol que tiene la fórmula:

25



30

XV

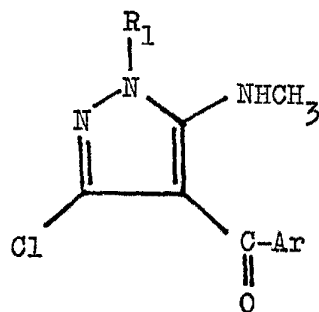
23.5.70.

379624



o se hace reaccionar primero con un agente de metilación, en presencia de una base fuerte, y se hace reaccionar el producto metilado con ácido bromhídrico, dando un 4-aroil-5-metilamino-3-cloropirazol que tiene la fórmula:

5



10

XVI

En las fórmulas XI-XVI, los símbolos  $R_1$  y Ar tienen, de nuevo, el significado antes mencionado.

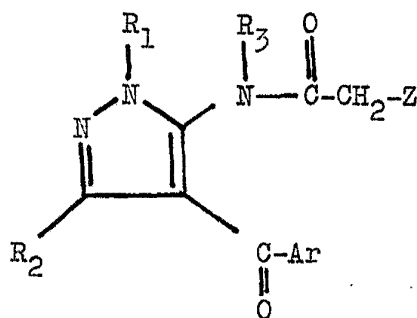
15

Los métodos anteriores, y relacionados con ellos, se describen a continuación en detalle para la preparación de compuestos individuales.

20

Además, según la invención, los compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la anterior fórmula I, y sus sales, se producen haciendo reaccionar un compuesto de pirazol, que tiene la fórmula:

25



XVII

30

23.5.70.

379624



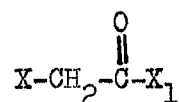
o una sal del mismo, con amoníaco; donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y Ar es según se ha definido antes, y Z representa bromo, cloro o yodo, preferiblemente bromo, o un grupo alcohil- o arilsulfonilo tal como p-toluensulfonilo, bence-  
5 nosulfonilo y metanosulfonilo. Lo mejor es efectuar la reacción en un medio disolvente no reactivo. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y 2-propanol; amidas terciarias tales como N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona;  
10 éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; así como mezclas de ellos. También se puede usar como disolvente un exceso de amoníaco anhidro líquido. Un disolvente preferido es un alcohol inferior. La temperatura de la reacción  
15 no es crítica, y puede variar entre  $-70$  y  $100^\circ\text{C}$ , prefiriéndose una temperatura comprendida entre aproximadamente  $20$  y aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ . A una temperatura dentro del intervalo preferido, la reacción se completa esencialmente tras aproximadamente 10-20 horas, aunque también se pueden emplear satisfactoriamente tiempos más cortos o más  
20 largos. Para obtener los mejores resultados, se usa un gran exceso de amoníaco. El producto pirazolodiazepinona puede ser aislado directamente en forma libre o en forma de sal, por ajuste apropiado del pH, según se desee.  
25

Los compuestos de pirazol usados como material de partida en el anterior procedimiento se preparan como sigue. Los compuestos de fórmula XVII, donde Z es halógeno, se obtienen haciendo reaccionar un 5-amino-4-aroilpirazol, que tiene la anterior fórmula III, con un compuesto

30  
23.5.70.



de haluro de haloacetilo, que tiene la fórmula:

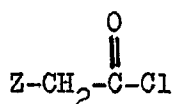


5

XVIII

donde X es bromo, cloro o yodo, preferiblemente bromo, y X<sub>1</sub> es bromo o cloro. Los compuestos de fórmula XVII, donde Z es un grupo alcohol- o arilsulfonilo, se obtienen haciendo reaccionar un 5-amino-4-aróilpirazol, que tiene la fórmula III, con un cloruro de 2-(alcohol- o arilsulfoniloxi)-acetilo, que tiene la fórmula:

10



15

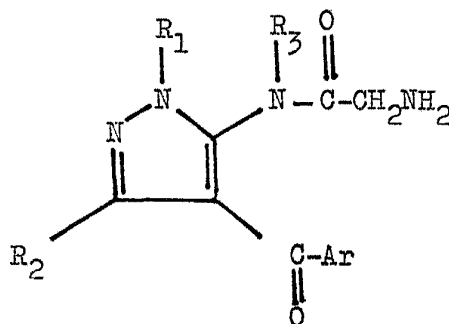
XIX

donde Z es según se ha definido antes.

20

Además, según la invención, se producen compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la anterior fórmula I por ciclación de un compuesto de 5-(2-aminoacetamido)-4-aróilpirazol, que tiene la fórmula:

25



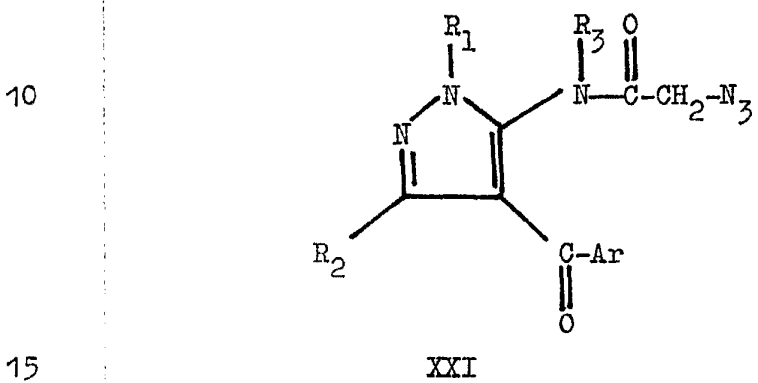
XX

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y Ar tienen el mismo significado antes dado. La ciclación tiene lugar fácilmente bajo condiciones 23.5.70.

30



nes neutras o alcalinas, en amplio intervalo de tempera-  
 turas. Debido a que la ciclación es rápida incluso a tem-  
 peratura ambiente, normalmente no se aísla como tal el  
 5-(2-aminoacetamido)-4-aroilpirazol, sino que se prepara  
 in situ bajo condiciones en que tiene lugar la ciclación.  
 En un método, se hace reaccionar un compuesto de 4-aroil-  
 5-(2-azidoacetamido)-pirazol, que tiene la fórmula:



con un agente reductor, bajo condiciones neutras o alcali-  
 nas, con lo que se forma la base libre 5-(2-aminoaceta-  
 mido)-4-aroilpirazol, y experimenta ciclación. En la fór-  
 mula XXI, cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y Ar es según se ha de-  
 finido antes. En esta reacción se puede emplear cualquie-  
 ra de un cierto número de agentes reductores, incluyendo  
 hidrazina en presencia de un catalizador de paladio en  
 carbón vegetal, polvo de hierro y agua, en presencia de  
 una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido acé-  
 tico, e hidrógeno en presencia de níquel Raney. Se pueden  
 usar para la reacción diversos disolventes, dependiendo  
 la elección de un disolvente apropiado del agente reduc-  
 tor empleado. En general, se puede emplear satisfactoria-  
 mente como disolvente un alcohol inferior, con cualquiera

30  
 23.5.70.

379624



de los agentes reductores antes mencionados. La temperatura y duración de la reacción dependerán algo, análogamente, del agente reductor elegido. Sin embargo, con cualquiera de los agentes antes mencionados, la reacción se puede efectuar satisfactoriamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100°C, y a tal temperatura estará esencialmente completa tras un periodo de 30 min a 30 horas. Los mejores resultados se obtienen empleando un exceso, de moderado a grande, del agente reductor. Cuando el agente reductor es hidrógeno en presencia de níquel Raney, el hidrógeno se suministra preferiblemente a la mezcla de reacción bajo una presión de aproximadamente 3,5 kg/cm<sup>2</sup>, y la hidrogenación se continúa hasta que no se absorbe más hidrógeno.

En otro método para conseguir la ciclación, se hace reaccionar una sal, tal como el clorhidrato, de uno de los compuestos de fórmula XX, con una cantidad suficiente de base para neutralizar la sal, con lo que se libera la base libre 5-(2-aminoacetamido)-4-aróilpirazol, y experimenta ciclación. Lo mejor es efectuar la reacción de la sal con la base en un medio disolvente, que puede ser agua o un alcohol inferior acuoso. Se puede usar cualquiera de un cierto número de bases, incluyendo carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, e hidróxidos de metal alcalinotérreo. La base preferida es un hidróxido acuoso de metal alcalino. La temperatura no es crítica, y la reacción puede efectuarse convenientemente a temperatura ambiente, es decir, sin calentamiento ni enfriamiento exterior. Análogamente, la duración de la reacción no es crítica, sino que depende en

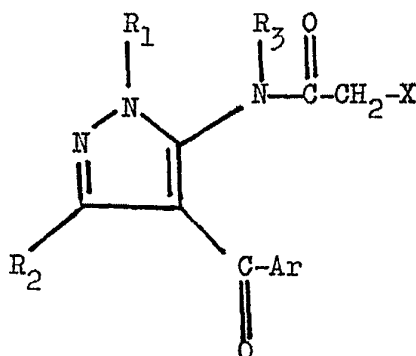
30  
23.5.70.



cierto grado de la cantidad de base empleada. Se obtiene una reacción rápida y los mejores resultados cuando se hace la reacción fuertemente básica (pH 10-12).

Las sales de 5-(2-aminoacetamido)-4-aroilpirazol se preparan convenientemente reduciendo un 4-aroil-5-(2-azidoacetamido)-pirazol que tiene la fórmula XXI, bajo condiciones ácidas, tal como por reacción con cloruro estannoso en exceso de ácido clorhídrico, o con exceso de ácido fórmico en presencia de paladio en carbón vegetal. Cuando se prepara de esta forma, es muy conveniente hacer reaccionar la sal obtenida directamente con una base, como se ha descrito antes, sin aislamiento.

Los 4-aroil-5-(2-azidoacetamido)-pirazoles de fórmula XXI se preparan haciendo reaccionar un 4-aroil-5-(2-haloacetamido)-pirazol, que tiene la fórmula:



XXII

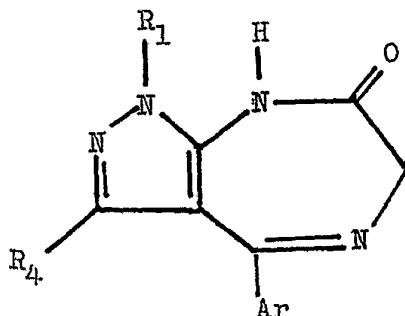
con azida sódica en un medio disolvente no reactivo, tal como N,N-dimetilformamida, donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Ar y X tiene el mismo significado antes indicado.

Además, según la invención, se producen compuestos de pirazolodiazepinona, que tienen la fórmula:

23.5.70.



5

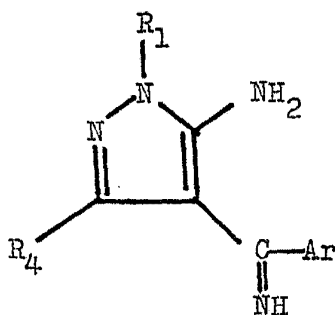


XXIII

10

haciendo reaccionar un compuesto de 5-amino-4-benzimidazol pirazol, que tiene la fórmula:

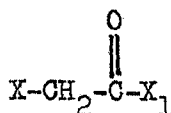
15



XXIV

20

con un compuesto de haluro de haloacetilo que tiene la fórmula:



25

en presencia de una base; donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_4$ , Ar, X y  $X_1$  tiene el significado antes mencionado. Lo mejor es efectuar la reacción en un medio disolvente. Entre los disolventes adecuados se incluyen los hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; hidrocarburos clorados tales como diclorometano y cloroformo; y éteres tales

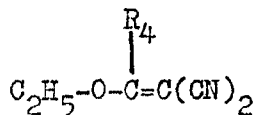
30  
23.5.70.



como dioxano, tetrahidrofurano y éter dimetílico del dietilenglicol; así como mezclas de ellos. El diclorometano es un disolvente preferido. Son bases adecuadas para ser usadas en la reacción los hidróxidos de metal alcalino, prefiriéndose una solución acuosa de hidróxido sódico. La reacción transcurre fácilmente a una temperatura comprendida entre -10 y 40°C, y a tal temperatura se completa esencialmente tras aproximadamente 2-5 horas. Se pueden emplear cantidades equimolares de reaccionantes; sin embargo, para obtener los mejores resultados se debe usar un exceso de moderado a grande de base.

Los materiales de partida 5-amino-4-benzimidolpirazoles se preparan haciendo reaccionar primero un etoxialcoholidénmalononitrilo, que tiene la fórmula:

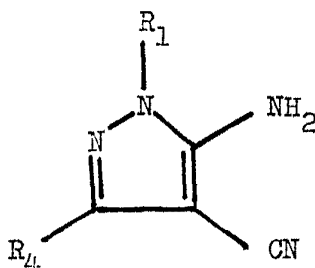
15



XXV

con metil- o etilhidrazina, y haciendo reaccionar luego el producto intermedio, 5-amino-4-cianopirazol, obtenido, que tiene la fórmula:

25



XXVI

con un compuesto arilorganometálico que tiene la fórmula:

23.5.70.



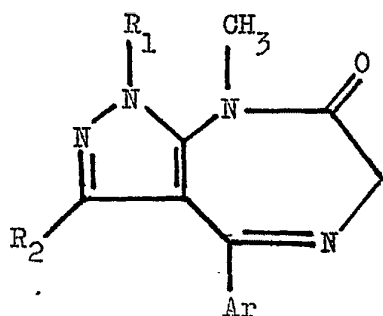
Ar-M

XXVII

5 e hidrolizando el producto de reacción bajo condiciones  
neutras suaves; donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_4$  y Ar es según se  
ha definido antes, y M representa litio o -MgBr.

Todavía además, según la invención, se produ-  
cen compuestos de pirazolodiazepinona que tienen la fórmu  
la:

10

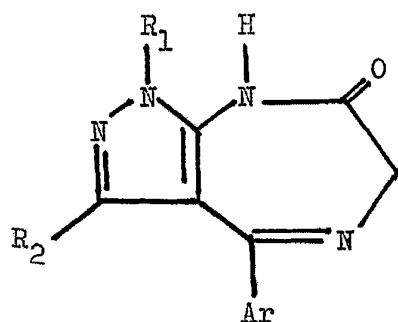


15

XXVIII

haciendo reaccionar un compuesto de pirazolodiazepinona,  
que tiene la fórmula:

20



25

XXIX

con un agente de metilación, en presencia de una base;  
donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Ar tienen el mismo significado antes indi-  
23.5.70.

30



5 cado. Son ejemplos de agentes de metilación que se pueden  
usar un haluro de metilo, especialmente yoduro de metilo,  
sulfato de metilo, y un hidrocarburosulfonato de metilo,  
tal como metanosulfonato de metilo y p-toluensulfonato de  
10 metilo. Entre las bases que se pueden usar se incluyen  
los hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico  
e hidruro de litio, amidas de metal alcalino tales como  
amida sódica y amida potásica, y alcóxidos de metal alcalino.  
De entre estos se prefiere el hidruro sódico. Lo me  
15 jor es efectuar la reacción en un medio disolvente no  
reactivo, que puede ser una amida terciaria tal como N,N-  
dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirro-  
lidinona; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofura  
no y dioxano; un hidrocarburo aromático tal como benceno  
15 y tolueno; sulfóxido de dimetilo; y mezclas de ellos. Son  
disolventes preferidos la N,N-dimetilformamida y el sulfó-  
xido de dimetilo. La temperatura y duración de la reac-  
ción no son críticas, y pueden variar mucho, la tempera-  
20 tura entre 0 y 100°C y la duración entre 1 y aproximada-  
mente 48 horas. La reacción se puede efectuar conveniente-  
mente a temperatura ambiente, es decir, sin calentamiento  
ni enfriamiento exterior, y a tal temperatura se completa  
esencialmente tras aproximadamente 4 horas, pero se puede  
25 continuar, opcionalmente, hasta 16 horas, para asegurar  
que se completa. Se pueden emplear cantidades equimolares  
de reactivos y base, aunque no es perjudicial un ligero  
exceso de cualquiera. Para obtener los rendimientos ópti-  
mos es deseable usar un ligero exceso de tanto agente de  
metilación como base.

30  
23.5.70.

Los compuestos de la invención pueden existir



en forma libre, que tiene la anterior fórmula I, o en forma de sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman por reacción de los compuestos de pirazolodiazepinona libre con cualquiera de un cierto número de ácidos inorgánicos, entre los que se incluyen el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, y con ciertos ácidos orgánicos fuertes, tales como metanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico.

5

10

Los compuestos de pirazolodiazepinona libre de fórmula I, en los que  $R_2$  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; hidruros de metal alcalino, tal como hidruro sódico; alcóxidos de metal alcalino; e hidróxidos de metal alcalinotérreo.

15

20

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

25

30

Los compuestos de la invención son nuevos compuestos químicos que son útiles como agentes farmacológicos. Como tales, ejercen un efecto depresor sobre el sistema nervioso central, que se muestra por su capacidad de evitar la existencia de convulsiones en animales de laboratorio, tras administración de pentametiléntetrazol, y también por su capacidad para superar el comportamiento

23.5.70.

379624



inhibido en animales puestos en situación productora de ansiedad.

La actividad anticonvulsiva de los compuestos de la invención se mide en un ensayo normalizado que se efectúa esencialmente como ha sido descrito por Chen y otros, A.M.A. Archives of Neurology 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 Therapeutics, vol. 103, págs. 54-61 (1951). En este ensayo, se da a cada una de un grupo de 5 ratas una dosis oral medida de un compuesto de ensayo, disuelto en agua o suspendido en acacia, seguido, 30 min después, por una dosis subcutánea de 93 mg/kg de pentametiléntetrazol. Esta cantidad de pentametiléntetrazol produce rápidamente convulsiones en 98-100% de las ratas de control no tratadas. Luego se observan visualmente los animales tratados, durante 30 min tras la administración de pentametiléntetrazol, y la actividad anticonvulsiva es juzgada observando el tiempo de iniciación y la importancia de los ataques convulsivos clónicos, y el número de animales completamente protegidos contra las convulsiones. La actividad de un compuesto de ensayo, a cada nivel de dosificación, es clasificada como sigue: 4+, protección a las 5 ratas; 3+, protección a 3 ó 4 ratas; 2+, protección a 1 ó 2 ratas; 1+, retraso de la iniciación; 0, ningún efecto.

En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos para algunos compuestos representativos de la presente invención, cuando se ensayaron por el anterior método. Los compuestos de la tabla se identifican por referencia a la fórmula I.

30  
23.5.70.

379624



Actividad anticonvulsiva

	Compuesto				Dosis, mg/kg	Clasifica- ción
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar		
5	⊕CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	fenilo	125	4+
					63	4+
					32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	0
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	o-fluorofenilo	125	4+
					63	4+
					32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	4+
15					2	4+
					1	0-1+
20	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	fenilo	125	4+
					63	4+
					32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	4+
25	⊕CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	o-clorofenilo	125	4+
					63	4+
					32	4+
					16	4+
					8	4+
					4	4+
30					2	2-3+

23.5.70.

37962<sup>1</sup>



(Continuación)

Compuesto				Dosis, mg/kg	Clasifica- ción
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar		
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	fenilo	125	4+
				63	4+
				32	4+
				16	4+
				8	4+
				4	0-1+

10 \* Administrado como sal clorhidrato

La actividad antiansiedad de los compuestos de la invención se determina en un ensayo que mide el consumo de alimento por ratas que han sido puestas en una situación productora de ansiedad. En este ensayo, unas ratas albinas macho Holtzman, recientemente llegadas, se dejan ajustar al ambiente del laboratorio durante al menos 3 días antes del ensayo. Cuando se someten a ensayo, los animales son experimentalmente cándidos, no están bajo condiciones de privación de alimento, y pesan aproximadamente 230 g. Tras el ajuste 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 la pone inmediatamente en una jaula individual de metabolismo. Se deja un período de 30 min para la absorción del compuesto de ensayo. Se da a cada animal acceso a una preparación de leche, en un tubo graduado y calibrado. La preparación consiste en 1 parte de leche condensada azucarada y 2 partes de agua. La ingestión total de leche por cada animal, tras 1 hora y 2 horas, es registrada y compara

23.5.70.

2  
2



da con la de un grupo de 8 animales de control no trata-  
dos. También se observan los animales para detectar cual-  
quier signo y síntoma visible de comportamiento. Una in-  
gestión de leche mayor que la normal por los animales tra-  
5 tados es considerada como indicación de que el compuesto  
de ensayo, actuando sobre los sistemas inhibidores del ce-  
rebro, ha suprimido la tendencia natural de los roedores  
a quedar inmovilizados en una situación nueva, productora  
de ansiedad, como se representa en el ensayo por el aisla-  
10 miento en la jaula de metabolismo. Una dosis dada del com-  
puesto de ensayo es considerada activa si causa una canti-  
dad media de ingestión mayor que 5,0 ml por animal, al fi-  
nal de la primera hora del ensayo. Durante este mismo pe-  
riodo, los controles no tratados consumen normalmente de  
15 2,0 a 4,0 ml de leche.

Las actividades contra la ansiedad de algunos  
compuestos representativos de la presente invención, se-  
gún se determinan por el método anterior, se muestran en  
la tabla siguiente, donde se identifican los compuestos,  
20 de nuevo, por referencia a la fórmula I. La tabla muestra  
también los resultados obtenidos con diazepam y clordiaze-  
póxido, que son conocidos como clínicamente útiles para  
el tratamiento de los estados de ansiedad. La demostra-  
ción de actividad para el diazepam y el clordiazepóxido  
25 indica la validez del método de ensayo para determinar la  
actividad antiansiedad.

23.5.70.



Actividad antiansiedad

	Compuesto				Dosis, mg/kg	Ingestión de leche tras 1 hora, ml
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar		
5	⊕CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	fenilo	40	11,5
					20	12,8
					10	9,5
					5	8,8
					2,5	6,6
					1,25	4,4
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	o-fluorofenilo	20	6,8
					10	11,3
					5	8,2
					2,5	7,8
					1,25	8,4
					0,625	8,9
15					0,312	7,1
					0,156	6,4
					0,078	4,6
					40	4,3
					20	4,3
					10	12,5
20	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	fenilo	5	11,1
					2,5	4,5
					1,25	4,9
					40	9,5
					20	8,9
					10	6,5
25	⊕CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	o-clorofenilo	5	6,1
					2,5	6,8
					1,25	4,1
					30	

23.5.70.



(Continuación)

Compuesto				Dosis, mg/kg	Ingestión de leche tras 1 hora, ml.	
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar			
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	fenilo	40	10,7
					20	8,8
					10	7,8
					5	6,3
					2,5	6,8
					1,25	3,8
10	<hr/> <hr/>					
15	Diazepam			40	10,7	
				20	12,1	
				10	7,4	
				5	7,1	
				2,5	8,0	
20	Clordiazepóxido			40	10,7	
				20	11,4	
				10	8,1	
				5	4,7	

20 ⊕ Administrado como sal clorhidrato

25 Los compuestos 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 presentar 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.

23.5.70.

379624



Ejemplo 1

Se agita y calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla consistente en 8,2 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-pirazol, 1,2 g de hidrazina anhidra y 150 ml de diclorometano. Tras enfriar, la mezcla es filtrada para eliminar el subproducto precipitado no deseado, ftalhidrazida, y el filtrado es evaporado bajo presión reducida. El residuo es mezclado bien con 25 ml de ácido clorhídrico 2N, y la mezcla ácida es filtrada para eliminar los sólidos insolubles. Luego se hace básico el filtrado con amoníaco acuoso concentrado, y la 6,8-dihidro-1,3,8-trimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona sólida que precipita es aislada, lavada con agua y secada; p.f. 177-179°C, tras cristalización a partir de tolueno.

El producto base libre antes obtenido (2,5 g) es disuelto en 15 ml de un cloruro de hidrógeno saturado en solución en 2-propanol, la solución resultante es diluida con éter hasta que se completa la precipitación, y el diclorhidrato de 6,8-dihidro-1,3,8-trimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona que precipita es aislado y secado; p.f. 157-159°C.

Ejemplo 2

Una mezcla consistente en 12 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, 2 g de hidrazina anhidra, y 100 ml de etanol es agitada y calentada a reflujo durante 8 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo es agitado con 50 ml de ácido clorhídrico 4N, a 80-90°C, durante 10 min, enfriado y filtrado. Luego se hace básico el filtrado con amoníaco

30  
23.5.70.

379624



acuoso concentrado, y la mezcla básica es enfriada, dando un precipitado sólido de 6,8-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, que es aislada, secada y cristalizada a partir de etanol; p.f. 259-262°C.

5

Ejemplo 3

Utilizando el método general descrito en los anteriores ejemplos 1 y 2, se obtienen los siguientes compuestos de pirazolodiazepinona de las reacciones indicadas a continuación:

10

(a) De la reacción de 8,5 g de 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)pirazol con 1,2 g de hidrazina anhidra en 150 ml de diclorometano, se obtiene 4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1,3,8-trimetilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f.

15

173-175°C, tras cristalización a partir de tolueno. La sal sulfato se prepara como sigue. El producto anterior (1,4 g) es disuelto en 40 ml de ácido sulfúrico 0,5N, y la solución es liofilizada, dando un residuo incoloro de la sal deseada, que puede ser cristalizado metanol-éter.

20

(b) De la reacción de 16 g de 4-(o-clorobenzoil)-3-etil-1-metil-5-(2-ftalimidoacetamido)pirazol con 1,8 g de hidrazina anhidra, en 300 ml de diclorometano, se obtiene 4-(o-clorofenil)-3-etil-6,8-dihidro-1-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 258-261°C,

25

tras cristalización a partir de tolueno.

30

(c) De la reacción de 15 g de 4-(o-clorobenzoil)-1-metil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-3-propilpirazol con 1,8 g de hidrazina anhidra, en 300 ml de diclorometano, se obtiene 4-(o-clorofenil)-6,8-dihidro-1,8-dimetil-3-propilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona.

23.5.70.

37962A



(d) De la reacción de 15 g de 1-etil-4-(o-fluorobenzoil)-3-metil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol con 2,0 g de hidrazina anhidra, en 300 ml de diclorometano, se obtiene 1-etil-4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-3-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 250-251°C, tras cristalización a partir de tolueno.

#### Ejemplo 4

(a) Una solución de 14 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-bromoacetamido)-pirazol en 200 ml de amoníaco anhidro al 5% en solución en metanol es mantenida durante la noche a 20-25°C, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en diclorometano, y la solución es lavada con bicarbonato sódico acuoso diluido y con agua, secada, y evaporada bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3,8-trimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, p.f. 177-179°C, tras cristalización a partir de tolueno.

(b) Utilizando el método descrito en (a) en este ejemplo, por reacción de 15 g de 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-clorobenzoil)-3-isopropil-1-metilpirazol con 200 ml de amoníaco al 5% en solución en metanol, se obtiene 4-(o-clorofenil)-6,8-dihidro-3-isopropil-1-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 223-224°C, tras cristalización a partir de tolueno.

(c) Utilizando el método antes descrito en (a), por reacción de 10 g de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-3-cloro-1-metilpirazol con 200 ml de amoníaco al 5% en solución en metanol, se obtiene 3-cloro-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 245-247°C, tras cristalización a partir de tolueno.

23.5.70.



(d) Utilizando el anterior método de (a), por reacción de 35 g de 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol con 20 g de amoníaco anhidro, en 200 ml de metanol, se obtiene 4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepin-7(1H)-ona; p.f. 235-237°C, tras varias cristalizaciones con tolueno. La sal monobromhidrato, p.f. 295°C (con descomposición) se obtiene tratando una solución del producto base libre, en ácido acético, con bromuro de hidrógeno, diluyendo la mezcla resultante con acetona hasta que se completa la precipitación de la sal, y aislando y secando el sólido obtenido.

#### Ejemplo 5

A una solución saturada de amoníaco en 300 ml de bromhidrato de 2-propanol se añaden 19 g de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-1,3-dimetilpirazol, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 5 horas, mientras se hace pasar a través de ella una lenta corriente constante de amoníaco gaseoso. Luego se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo es tratado con agua, y la mezcla acuosa es sometida a extracción con diclorometano. El extracto en diclorometano es secado y evaporado, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepin-7(1H)-ona; p.f. 259-262°C, tras cristalización a partir de etanol al 95%.

#### Ejemplo 6

Una solución de 12 g de 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol en 50 ml de metanol es mezclada con una solución de 25 g de amoníaco anhidro

30  
9.9.70.



en 220 ml de metanol, y se hace pasar a través de la solución resultante, durante 2 horas, una corriente de amoníaco gaseoso. Luego se mantiene a 20-25°C durante 48 horas, y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, y la solución es lavada con agua y con cloruro sódico acuoso saturado, se seca y se evapora bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 4-(o-clorofenil)-6,8-dihidro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 237-240°C, tras cristalización a partir de tolueno.

5

#### Ejemplo 7

Una mezcla consistente en 22 g de monobromhidrato de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-3-etil-1-metilpirazol, 75 ml de amoníaco líquido anhidro y 100 ml de diclorometano es agitada y calentada a reflujo durante 5 horas. Luego se concentra la mezcla bajo presión reducida, para eliminar el exceso de amoníaco, y la solución concentrada en diclorometano es lavada con agua, secada y evaporada bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 3-etil-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 268-270°C, tras cristalización a partir de metanol.

15

20

#### Ejemplo 8

A una suspensión de 22 g de 5-(2-bromoacetamido)-3-etil-4-(o-fluorobenzoil)-1-metilpirazol en 400 ml de metanol, a -30°C, se añaden 30 g de amoníaco líquido, y la mezcla resultante es mantenida a 0-10°C durante 16 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido es mezclado bien con 300 ml de diclorometano, y la mezcla es filtrada, para eliminar el sólido insoluble. Luego se evapora el filtrado bajo presión reducida,

30

23.5.70.



dando un residuo sólido de 3-etil-4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 253-255°C, tras cristalización a partir de acetona.

5 La sal bromhidrato se obtiene disolviendo 1,0 g del anterior producto base libre, en 3 ml de bromuro de hidrógeno al 20% en solución en ácido acético glacial, y tratando luego la solución con la acetona suficiente para efectuar la cristalización de la sal sólida deseada, que es aislada y secada.

10 La sal sódica se obtiene como sigue. Se añade 3-etil-4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1-metilpirazolo [3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona (2,5 g) a una solución de metóxido sódico preparada disolviendo 0,25 g de sodio metal en 100 ml de metanol, y la mezcla resultante es agitada y calentada a aproximadamente 50°C. La solución obteni  
15 da es evaporada luego bajo presión reducida, y el residuo sólido es disuelto en 100 ml de agua. La solución acuosa es sometida luego a liofilización, dando un residuo sólido de la sal deseada.

20 Ejemplo 9

A una solución de 45 g de 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol en 400 ml de acetato de etilo, calentada a reflujo, se añaden lentamente 80 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora, y luego evapora  
25 da bajo presión reducida. El residuo, que contiene monobromhidrato de 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol, es disuelto en 600 ml de metanol, y se hace pasar a través de la solución, durante 3 horas, a  
30 temperatura ambiente, una corriente de amoníaco anhidro

23.5.70.



gaseoso. La solución es mantenida a 20-25°C durante 48 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido es disuelto en diclorometano, y la solución es lavada con cloruro sódico acuoso, secada y evaporada, dando un residuo sólido de 4-(o-clorofenil)-1-etil-6,8-dihidro-3-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 246-248°C, tras cristalización a partir de tolueno.

Ejemplo 10

Una mezcla consistente en 8,8 g de 4-benzoil-3-cloro-1-metil-5-[2-(p-toluensulfonilo)-acetamido]-pirazol, 50 ml de amoníaco acuoso al 30% y 50 ml de 2-propanol es agitada a 20-25°C durante 12 horas, y luego es calentada a reflujo durante 6 horas y evaporada bajo presión reducida. El residuo es repartido entre diclorometano e hidróxido sódico acuoso 1N, y la fase de diclorometano es separada, lavada con agua, secada y evaporada, dando un residuo sólido de 3-cloro-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepin-7(1H)-ona; p.f. 245 - 247°C, tras cristalización a partir de tolueno.

Ejemplo 11

A una solución de 16 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol en 150 ml de etanol se añaden 1,7 g de hidrazina anhidra y 1,0 g de paladio al 5% en carbono, y la mezcla resultante es calentada bajo nitrógeno a 40°C durante 90 min. Luego se elimina el catalizador por filtración, y el filtrado es evaporado bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3,8-trimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 177-179°C, tras cristalización a partir de tolueno.

23.5.70.

379626



### Ejemplo 12

A una solución de 9,0 g de 5-(2-azidoacetamido)-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol en 90 ml de etanol y 40 ml de agua se añaden 9,0 g de polvo de hierro reducido y 1,0 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora. Luego es filtrada, y el filtrado es evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido es disuelto en cloroformo, y la solución es lavada con hidróxido sódico acuoso diluido y con agua, es secada y evaporada bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo-3,4-g/1,4-diazepin-7(1H)-ona; p.f. 259 - 262°C, tras cristalización a partir de etanol.

### Ejemplo 13

A una mezcla de 18 g de cloruro estannoso dihidratado y 150 ml de ácido clorhídrico 2N, a temperatura ambiente, se añaden en porciones 12 g de 4-benzoil-3-etil-1-metil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol, y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añaden ácido acético glacial (25 ml) y 10 g más de cloruro estannoso dihidratado, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche. Luego es filtrada para eliminar una pequeña cantidad de sólido insoluble, y el filtrado es diluido con 150 ml de agua. La mezcla acuosa es tratada con exceso de sulfuro de hidrógeno, y es filtrada, y el filtrado es evaporado a sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido obtenido, que contiene clorhidrato de 4-benzoil-3-etil-1-metil-5-(N-metil-2-aminoacetamido)-pirazol, es disuelto en 50 ml de agua, y la solución acuosa se hace básica con exceso de



amoníaco acuoso concentrado. La mezcla básica es sometida a extracción con diclorometano, y el extracto en diclorometano es secado y evaporado, dando un residuo sólido de 3-etil-6,8-dihidro-1,8-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 190-192°C, tras cristalización a partir de éter.

La sal metanosulfonato se obtiene tratando una solución de 0,84 g del anterior producto base libre, 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.

#### Ejemplo 14

A una mezcla agitada consistente en 5,0 g de 5-amino-4-benzimidazol-1,3-dimetilpirazol, 50 ml de hidróxido sódico acuoso 0,5N, y 250 ml de diclorometano enfriado a 5-8°C, se añaden gota a gota 5,0 g de bromuro de bromoaceto, y la mezcla resultante es agitada a 5-8°C durante 15 min. Luego se continúa la agitación durante 2 horas a 5-8°C, mientras se añaden 25 ml de hidróxido sódico acuoso 1N, en porciones de 5 ml. Luego se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente, y la fase orgánica es separada, secada y evaporada bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 259-262°C, tras cristalización a partir de tolueno. La sal monoclorhidrato, p.f. mayor de 300°C, se obtiene tratando una solución de base libre en 2-propanol con cloruro de hidrógeno, diluyendo la mezcla resultante con éter, hasta que se completa la precipitación, y aislando y secando el sólido obtenido.

30  
23.5.70.



### Ejemplo 15

A una mezcla consistente en 4,75 g de 6,8-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, 1,0 g de hidruro sódico al 50% en dispersión en aceite mineral, y 50 ml de N,N-dimetilformamida a 20-25°C, se añaden 3,0 ml de sulfato de dimetilo, y la mezcla resultante es mantenida a 20-25°C durante 16 horas. Luego es diluída con un volumen igual de agua, y la mezcla acuosa es sometida a extracción con diclorometano. El extracto en diclorometano es lavado con hidróxido sódico acuoso diluído, y con agua, es secado y evaporado bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 6,8-dihidro-1,3,8-trimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 177-179°C, tras cristalización a partir de tolueno.

15

### Ejemplo 16

A una suspensión de 4,2 g de monobromhidrato de 4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona en 50 ml de N,N-dimetilformamida, bajo nitrógeno, se añaden en porciones 1,5 g de hidruro sódico al 50% en dispersión en aceite mineral. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 30 min, se añaden 4,0 ml de sulfato de dimetilo, y la mezcla de reacción es mantenida a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido es sometido a extracción con diclorometano, y el extracto en diclorometano es lavado con agua, secado y evaporado bajo presión reducida. El residuo es disuelto en una pequeña cantidad de acetona, y la solución en acetona es vertida en una columna cromatográfica preparada con silicato de magnesio activado (Florisil).

30

23.5.70.



La columna es eluída con acetona, y los eluídos obteni-  
dos son combinados y evaporados, dando un residuo sólido  
de 4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1,3,8-trimetilpirazolo  
[3,4-e]/[1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 173-175°C, tras cris-  
talización con éter.

#### Ejemplo 17

A una suspensión de 5,3 g de 4-(o-clorofenil)-  
-6,8-dihidro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e]/[1,4]diazepin-7  
(1H)-ona en 60 ml de N,N-dimetilformamida se añade, en  
porciones, a 5°C, 1,0 g de hidruro sódico al 50% en dis-  
persión en aceite mineral. Luego se añaden gota a gota a  
la solución resultante 5,0 g de yoduro de metilo, y la  
mezcla resultante es agitada durante 1 hora a temperatura  
ambiente, y luego es evaporada bajo presión reducida. El  
residuo obtenido es disuelto en diclorometano, y la solu-  
ción es lavada con cloruro sódico acuoso, secada, y evapo-  
rada bajo presión reducida, dando un residuo sólido de  
4-(o-clorofenil)-6,8-dihidro-1,3,8-trimetilpirazolo[3,4-e]/  
[1,4]diazepin-7(1H)-ona. La sal monoclorhidrato, p.f.  
260°C (con descomposición), es obtenida tratando con clo-  
ruro de hidrógeno una solución de la base libre en 2-pro-  
panol, diluyendo la mezcla resultante con acetato de etilo,  
hasta que la precipitación sea completa, y aislando y se-  
cando el sólido obtenido.

#### Ejemplo 18

A una solución de 6,7 g de 3-etil-6,8-dihidro-  
1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e]/[1,4]diazepin-7(1H)-ona en  
30 ml de sulfóxido de dimetilo, a temperatura ambiente,  
bajo nitrógeno, se añaden, en porciones, 1,5 g de hidruro  
sódico al 50% en dispersión en aceite mineral. La mezcla



es agitada durante 30 min, se añaden gota a gota 5,0 g de yoduro de metilo, y luego se continúa la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla es diluída con 200 ml de éter, y la solución etérea es lavada varias veces con agua, con hidróxido sódico acuoso 1N, y de nuevo con agua, es secada, y concentrada hasta pequeño volumen, del cual, por enfriamiento, se obtiene un precipitado cristalino de 3-etil-6,8-dihidro-1,8-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p. f. 191-193°C.

10

#### Ejemplo 19

Utilizando el método descrito en el anterior ejemplo 17, se obtienen los siguientes compuestos de pirazolodiazepinona, por las reacciones indicadas a continuación:

15

(a) Por reacción de 3,0 g de 4-(o-clorofenil)-1-etil-6,8-dihidro-3-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona con 0,5 g de hidruro sódico al 55% en dispersión en aceite mineral, en 20 ml de sulfóxido de dimetilo, y luego con 2,0 g de yoduro de metilo en 20 ml de éter, se obtiene 4-(o-clorofenil)-1-etil-6,8-dihidro-3,8-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, obtenida en forma de semisólido vítreo.

20

25

(b) Por reacción de 3,5 g de 4-(o-clorofenil)-3-etil-6,8-dihidro-1-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona con 0,6 g de hidruro sódico al 55% en dispersión en aceite mineral, en 25 ml de sulfóxido de dimetilo, y luego con 2,0 g de yoduro de metilo, se obtiene 4-(o-clorofenil)-3-etil-6,8-dihidro-1,8-dimetilpirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 115,5-117°C, tras cristalización a partir de éter.

30

23.5.70.

379624



### Ejemplo 20

A una mezcla agitada consistente en 0,7 g de hidruro sódico al 50% en dispersión en aceite mineral, 2,0 ml de yoduro de metilo y 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden en porciones 3,7 g de 3-etil-4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1-metilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona, y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego es diluída con 150 ml de diclorometano, y la mezcla obtenida es lavada varias veces con agua. Después, la solución en diclorometano es secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo aceitoso es disuelto en 30 ml de acetato de etilo, y la solución es sometida a extracción con 75 ml de ácido clorhídrico 2N. El extracto ácido es hecho básico con amoníaco acuoso concentrado, y la mezcla básica es sometida a extracción con cloroformo. Después el extracto en cloroformo es secado y evaporado bajo presión reducida, dando un residuo sólido de 3-etil-4-(o-fluorofenil)-6,8-dihidro-1,8-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ona; p.f. 175-177°C, tras cristalización a partir de éter.

### Materiales de partida

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

#### A. 5-pirazolonas

(1) 3-etil-1-metil-5-pirazolona. Se añaden gota a gota 22,5 g de 2-pentinoato de metilo a una solución, enfriada con hielo, de 10 g de metilhidrazina en 200 ml de metanol. La mezcla de reacción es agitada a 0-10°C durante 23.5.70.



rante 4 horas, y a 20-25°C durante 16 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida, dando 3-etil-1-metil-5-pirazolona; p.f. 101-103°C, tras cristalización a partir de benceno-éter de petróleo.

5 (2) 1-metil-3-propil-5-pirazolona, p.f. 109 - 111°C, tras cristalización a partir de benceno-éter de petróleo; obtenido por el anterior método (1), por reacción de 50 g de metilhidrazina con 126 g de 2-hexinoato de metilo.

10 (3) 3-isopropil-1-metil-5-pirazolona, p.f. 113-115°C, tras cristalización a partir de benceno-éter de petróleo; obtenido por el anterior método (1), por reacción de 50 g de metilhidrazina con 126 g de 4-metil-2-pentinoato de metilo.

15 B. 5-cloropirazoles

(1) 5-cloro-1-etil-3-metilpirazol. Una mezcla de 26 g de 1-etil-3-metil-5-pirazolona (para la preparación de este compuesto, véase Helv. Chim. Acta, vol. 32, pág. 984, 1949) y 65 g de oxiclورو de fósforo es agitada y calentada a reflujo durante 16 horas, y luego es vertida cuidadosamente en una mezcla de 200 ml de amoníaco acuoso concentrado, 200 g de hielo y 200 ml de éter. Tras aproximadamente 30 min, la fase orgánica es separada, y la fase acuosa es sometida 3 veces a extracción con éter. La fase orgánica separada y los extractos etéreos son combinados, secados y evaporados, dando un residuo aceitoso de 5-cloro-1-etil-3-metilpirazol; p.eb. 55-57°C/10 mm Hg.

25 (2) 5-cloro-3-etil-1-metilpirazol, p.eb. 82-83°C/28 mm Hg; obtenido por el anterior método (1),

30  
23.5.70.

379624



por reacción de 126 g de 3-etil-1-metil-5-pirazolona con 320 g de oxiclорuro de fósforo.

5 (3) 5-cloro-1-metil-3-propilpirazol, p.eb. 78-79°C/10 mm Hg; obtenido por el anterior método (1), por reacción de 125 g de 1-metil-3-propil-5-pirazolona con 310 g de oxiclорuro de fósforo.

10 (4) 5-cloro-3-isopropil-1-metilpirazol, p.eb. 72-74°C/10 mm Hg; obtenido por el anterior método (1), por reacción de 123 g de 3-isopropil-1-metil-5-pirazolona con 320 g de oxiclорuro de fósforo.

#### C. 4-aroil-5-cloropirazoles

15 (1) 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol. A una suspensión de 40 g de cloruro de aluminio anhidro en 200 ml de sim-tetracloroetano se añaden lentamente primero 39 g de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol (para la preparación de este compuesto, véase J. prakt. Chem., vol. 110, pág. 153, 1925; Chem. Abstr., vol. 19, pág. 2952, 1925), y luego 46 g de cloruro de benzoílo. La mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 18 horas, enfriada y vertida en una mezcla de agua de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica es separada, lavada con 200 ml de hidróxido sódico acuoso 4N, secada y evaporada, dando un residuo aceitoso de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol; p.eb. 128-130°C/0,2 mm Hg.

25 (2) 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol. Una mezcla consistente en 38 g de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol, 53 g de cloruro de o-clorobenzoílo, 40 g de cloruro de aluminio anhidro y 250 ml de sim-tetracloroetano es agitada y calentada a reflujo durante 18 horas, enfriada y vertida en agua de hielo. La fase orgánica es se

30  
23.5.70.

379624



parada, agitada con 300 ml de hidróxido sódico acuoso diluído durante 1 hora, separada de nuevo, lavada con agua, secada y evaporada, dando 5-cloro-4-(o-clorobenzóil)-1,3-dimetilpirazol; p.f. 70-72°C, tras cristalización a partir de tetracloruro de carbono-éter de petróleo.

5

(3) 5-cloro-4-(o-fluorobenzóil)-1,3-dimetilpirazol, p.f. 70-72°C; obtenido por el método general descrito anteriormente en (1) y (2), por reacción de 64 g de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol con 90 g de cloruro de o-fluorobenzóilo, en presencia de 75 g de cloruro de aluminio anhidro, en 300 ml de sim-tetracloroetano.

10

(4) 5-cloro-4-(o-clorobenzóil)-1-etil-3-metilpirazol, p.f. 62-64°C, tras cristalización a partir de hexano; obtenido por el método general anterior de (1) y

15

(2), por reacción de 43,2 g de 5-cloro-1-etil-3-metilpirazol con 53 g de cloruro de o-clorobenzóilo y 40 g de cloruro de aluminio anhidro en 200 ml de sim-tetracloroetano.

20

(5) 5-cloro-4-(o-clorobenzóil)-3-etil-1-metilpirazol, p.f. 77-79°C; obtenido por reacción de 72 g de 5-cloro-3-etil-1-metilpirazol con 88 g de cloruro de o-clorobenzóilo y 70 g de cloruro de aluminio anhidro, en 200 ml de sim-tetracloroetano.

25

(6) 5-cloro-4-(o-clorobenzóil)-1-metil-3-propilpirazol, p. eb. 180-182°C/0,2 mm Hg; obtenido por reacción de 80 g de 5-cloro-1-metil-3-propilpirazol con 90 g de cloruro de o-clorobenzóilo y 70 g de cloruro de aluminio anhidro, en 200 ml de sim-tetracloroetano.

30

(7) 5-cloro-4-(o-clorobenzóil)-3-isopropil-1-metilpirazol, p. eb. 148-150°C/0,2 mm Hg; obtenido de 80 g de 5-cloro-3-isopropil-1-metilpirazol, 90 g de cloruro de

23.5.70.



o-clorobenzofilo y 70 g de cloruro de aluminio anhidro, en 200 ml de sim-tetracloroetano.

(8) 5-cloro-1-etil-4-(o-fluorobenzofilo)-3-metilpirazol, p.eb. 128-130°C/0,1 mm Hg; obtenido de 72 g de 5-cloro-1-etil-3-metilpirazol, 80 g de cloruro de o-fluorobenzofilo y 75 g de cloruro de aluminio anhidro, en 300 ml de sim-tetracloroetano.

D. 5-amino-4-arcoilpirazoles

(1) 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol. Una mezcla consistente en 50 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol y 120 ml de metilamina acuosa al 40% es calentada en un recipiente a presión, cerrado, a 155 - 160°C durante 5 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en diclorometano, y la solución es mezclada bien con hidróxido sódico acuoso 1N. La fase orgánica es separada, lavada con agua, secada y evaporada, dando 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol; p.f. 77-79°C, tras cristalización a partir de ciclohexano.

(2) 5-amino-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol. A una solución de fenil-litio, preparada con 70 g de bromobenceno y 5,6 g de litio en 400 ml de éter, se añaden en porciones 25 g de 5-amino-4-ciano-1,3-dimetilpirazol. (Para la preparación de este compuesto, véase J. Org. Chem., vol. 21, pág. 1250, 1956). La mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 18 horas, enfriada y tratada con 150 ml de cloruro amónico acuoso saturado. La fase orgánica es separada y sometida a extracción con 400 ml de ácido clorhídrico 1N. Se añaden al extracto ácido acuoso 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mez-

30  
23.5.70.



cla obtenida es calentada a 80-90°C durante 10 min, enfriada, y hecha fuertemente básica con hidróxido sódico acuoso al 50%. La mezcla básica es sometida a extracción con cloroformo, y el extracto en cloroformo es lavado con  
5 agua, secado y evaporado, dando 5-amino-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol; p.f. 147-150°C, tras cristalización a partir de benceno.

(3) 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol. Una mezcla de 40 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-  
10 1,3-dimetilpirazol y 120 ml de amoníaco acuoso al 30% es calentada en un recipiente a presión cerrado, a 155-160°C durante 5 horas, y luego es enfriada y evaporada bajo presión reducida. El residuo es mezclado bien con una mezcla de diclorometano e hidróxido sódico acuoso diluido, y la  
15 fase de diclorometano es separada, lavada con agua, secada y evaporada, dando un residuo sólido de 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol; p.f. 102-103°C, tras cristalización a partir de benceno-ciclohexano.

(4) 5-amino-4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol, p.f. 108-109°C tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el anterior método (3), por reacción de 76 g de 5-cloro-4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol con 240 ml de amoníaco acuoso  
20 al 28%.

(5) 5-amino-4-benzoil-3-etil-1-metilpirazol; obtenido como aceite adecuado para ser usado sin más purificación, por el anterior método (2), por reacción de 15 g de 5-amino-4-ciano-3-etil-1-metilpirazol (para la preparación de este compuesto, véase J. Med. Chem., vol. 11, pág. 79, 1968), con una solución de fenil-litio preparada  
30  
23.5.70.



con 70 g de bromobenceno y 5,6 g de litio en 300 ml de éter.

5 (6) 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol; obtenido como aceite adecuado para ser usado sin más purificación, por el anterior método (3), por reacción de 57 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol con 180 ml de amoníaco acuoso al 28%.

10 (7) 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-3-etil-1-metilpirazol, p.f. 118-121°C, obtenido por el anterior método (3), por reacción de 60 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-3-etil-1-metilpirazol con 180 ml de amoníaco acuoso al 28%.

15 (8) 4-(o-clorobenzoil)-1-metil-5-(metilamino)-3-propilpirazol. Una corriente de metilamina gaseosa es hecha burbujear continuamente a través de una solución de 60 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-1-metil-3-propilpirazol en 100 ml de sulfóxido de dimetilo, durante 3 horas a 150-160°C. Después, la mezcla resultante es enfriada y diluída con un volumen igual de hidróxido sódico acuoso diluído, y la mezcla básica es sometida a extracción con 20 éter. El extracto en éter es secado y evaporado, dando un residuo aceitoso de 4-(o-clorobenzoil)-1-metil-5-(metilamino)-3-propilpirazol; p.eb. 150-152°C/0,2 mm Hg.

25 (9) 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-3-isopropil-1-metilpirazol, p.eb. 163-165°C/0,15 mm Hg; obtenido por el anterior método (3), por reacción de 50 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-3-isopropil-1-metilpirazol con 150 ml de amoníaco acuoso al 28%.

30 (10) 5-amino-1-etil-4-(o-fluorobenzoil)-3-metilpirazol; obtenido como aceite adecuado para ser usado  
23.5.70.



sin más purificación, por el anterior método (3), por reacción de 80 g de 5-cloro-1-etil-4-(o-fluorobenzoil)-3-metilpirazol con 240 ml de amoníaco acuoso al 28%.

(11) 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol. A una suspensión enfriada y agitada de 27 g de cloruro de aluminio anhidro en 200 ml de sim-tetracloroetano se añaden primero 31 g de cloruro de o-fluorobenzoil, y luego 11 g de 5-amino-1,3-dimetilpirazol (para la preparación de este compuesto, véase J. Am. Chem. Soc., vol. 81, pág. 2461, 1959), y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 16 horas. Tras enfriar, se mezcla con un volumen igual de ácido clorhídrico diluído frío, y la fase orgánica es separada y agitada bien con 100 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. Luego se vuelve a separar la fase orgánica, se seca y se evapora, dando un residuo sólido de 5-(o-fluorobenzamido)-4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol; p.f. 143-145°C, tras cristalización a partir de etanol.

A una suspensión de 3,0 g de hidruro sódico al 50% en dispersión en aceite mineral, en 100 ml de N,N-dimetilformamida, a 10°C, se añaden en porciones 18 g de 5-(o-fluorobenzamido)-4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol. La solución resultante es agitada durante 30 min a 10°C, se añaden 14 g de yoduro de metilo, y la mezcla obtenida es agitada a 20-25°C durante 5 horas, y luego es evaporada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en diclorometano, y la solución obtenida es lavada con agua, secada y evaporada, dando un residuo sólido de 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(N-metil-o-fluorobenzamido)-pirazol; p.f. 115-118°C, tras cristalización a par-

30  
23.5.70.



tir de acetato de etilo-éter de petróleo.

Una mezcla de 37 g del producto anterior y 200 ml de ácido bromhídrico al 48% es agitada y calentada a reflujo durante 16 horas, y luego evaporada bajo presión reducida. El residuo es mezclado a fondo con una mezcla de cloroformo e hidróxido sódico acuoso 3N, y la fase orgánica es separada, lavada con bicarbonato sódico acuoso saturado, secada y evaporada, dando 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol, adecuado para ser usado sin más purificación.

(12) 5-amino-4-benzoil-3-cloro-1-metilpirazol. Una mezcla consistente en 22,6 g de 5-amino-3-hidroxil-1-metilpirazol (para la preparación de este compuesto, véase J. Am. Chem. Soc., vol. 71, pág. 986, 1949), 48 g de ácido benzoico y 400 g de ácido polifosfórico es agitada y calentada a 120-130°C durante 2 horas, enfriada y vertida, con agitación, en 1,5 litros de agua de hielo. El 5-benzamido-4-benzoil-3-hidroxi-1-metilpirazol sólido que precipita es aislado, lavado con agua y secado; p.f. 198-200°C, tras cristalización a partir de etanol del 95%.

El anterior producto (32 g) es añadido en porciones, a temperatura ambiente, a 75 ml de oxiclорuro de fósforo, y la mezcla resultante es agitada a reflujo durante 16 horas, enfriada y vertida con agitación en 600 g de hielo machacado. El 5-benzamido-4-benzoil-3-cloro-1-metilpirazol sólido que precipita es aislado, lavado con agua y secado; p.f. 193-195°C, tras cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo.

30  
23.5.70.

Una mezcla consistente en 16 g del producto



anterior, 120 ml de ácido acético glacial y 60 ml de ácido bromhídrico al 48% es agitada y calentada a reflujo durante 3 horas, y luego evaporada bajo presión reducida.

El residuo obtenido es disuelto en cloroformo, y la solución en cloroformo es agitada con un exceso grande de bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica es separada, se cada y evaporada, dando un residuo sólido de 5-amino-4-benzoil-3-cloro-1-metilpirazol; p.f. 160-162°C, tras cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo.

(13) 5-amino-3-etil-4-(o-fluorobenzoil)-1-metilpirazol, p.f. 103-105°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo; obtenido por el método general antes descrito en (11), pero sin la operación de metilación, haciendo reaccionar primero 25 g de 5-amino-3-etil-1-metilpirazol (véase patente británica 863.060, 15 de marzo de 1961) con 75 g de cloruro de o-fluorobenzoylo y 65 g de cloruro de aluminio en 275 ml de sim-tetracloroetano, y haciendo reaccionar luego el producto intermedio obtenido, 3-etil-5-(o-fluorobenzamido)-4-(o-fluorobenzoil)-1-metilpirazol (36 g), con 150 ml de ácido bromhídrico al 48%, en 75 ml de ácido acético glacial.

E. 4-aroil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazoles

(1) 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-pirazol. A una solución de 11 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol en 100 ml de acetato de etilo, agitada y calentada a reflujo, se añade gota a gota una solución de 11 g de cloruro de ftalimidoacetilo en 50 ml de acetato de etilo, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora adicional, y luego es evaporada bajo presión reducida. El resi

30  
23.5.70.

379624



duo obtenido es disuelto en 100 ml de cloroformo, y la solución en cloroformo es lavada sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, bicarbonato sódico acuoso saturado, y agua, y es secada y evaporada, dando un residuo sólido de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-pirazol; p.f. 176-179°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

(2) 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, p.f. 191-193°C, tras cristalización a partir de éter; obtenido por un método análogo al antes descrito en (1), por reacción de 11 g de 5-amino-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol con 11 g de cloruro de ftalimidoacetilo en 300 ml de acetato de etilo.

(3) 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-pirazol, p.f. 218-220°C, tras cristalización a partir de etanol al 95%; obtenido por el anterior método (1), por reacción de 5,0 g de 4-(o-fluorobenzoil)-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol con 4,8 g de cloruro de ftalimidoacetilo en 95 ml de acetato de etilo.

(4) 4-(o-clorobenzoil)-3-etil-1-metil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol, p.f. 261-263°C, tras cristalización a partir de tolueno; obtenido por un método análogo al descrito antes en (1), por reacción de 13,2 g de 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-3-etil-1-metilpirazol con 11 g de cloruro de ftalimidoacetilo en 200 ml de acetato de etilo.

(5) 4-(o-clorobenzoil)-1-metil-5-(N-metil-2-ftalimidoacetamido)-3-propilpirazol; obtenido por un método análogo al descrito antes en (1), por reacción de 13,5 g de 4-(o-clorobenzoil)-1-metil-5-(metilamino)-3-propilpi



razol con 11 g de cloruro de ftalimidoacetilo en acetato de etilo.

(6) 1-etil-4-(o-fluorobenzoil)-3-metil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol; obtenido por el anterior procedimiento (1), por reacción de 12,2 g de 5-amino-1-etil-4-(o-fluorobenzoil)-3-metilpirazol con 11 g de cloruro de ftalimidoacetilo en acetato de etilo.

F. 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-pirazoles y sus sales

(1) 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-bromoacetamido)-pirazol. A una solución de 11,5 g de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(metilamino)-pirazol en 75 ml de acetato de etilo, agitada y calentada a reflujo, se añaden gota a gota 10 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora, y luego es enfriada. El 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-bromoacetamido)-pirazol sólido que precipita es aislado y secado; p.f. 122-124°C, tras cristalización a partir de 2-propanol.

(2) Bromhidrato de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-1,3-dimetilpirazol. A una solución de 13 g de 5-amino-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol en 250 ml de acetato de etilo, agitada y calentada a reflujo, se añaden gota a gota 24 g de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 1 hora adicional, y luego es enfriada. El precipitado sólido de bromhidrato de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-1,3-dimetilpirazol es aislado y cristalizado a partir de etanol-éter; p.f. 181-183°C.

(3) 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol, p.f. 153-155°C tras cristalización a

23.5.70.



partir de 2-propanol-éter; obtenido por los anteriores métodos generales (1) y (2), por reacción de 16 g de 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol con 26 g de bromuro de bromoacetilo en 200 ml de acetato de etilo.

5 (4) 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-fluorofenil)-1,3-dimetilpirazol, p.f. 190-192°C, tras cristalización a partir de 2-propanol; obtenido por los métodos generales antes descritos en (1) y (2), por reacción de 23 g de 5-amino-4-(o-fluorofenil)-1,3-dimetilpirazol con 21 g de  
10 bromuro de bromoacetilo en 150 ml de acetato de etilo.

(5) Bromhidrato de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-3-etil-1-metilpirazol, p.f. 189-191°C, tras cristalización a partir de 2-propanol-éter; obtenido por los anteriores métodos generales (1) y (2), a partir de 11,5 g  
15 de 5-amino-4-benzoil-3-etil-1-metilpirazol y 20 g de bromuro de bromoacetilo.

(6) 5-(2-bromoacetamido)-4-(o-clorobenzoil)-3-isopropil-1-metilpirazol; obtenido por el anterior método (1), a partir de 13,9 g de 5-amino-4-(o-clorobenzoil)-3-isopropil-1-metilpirazol y 10 g de bromuro de bromoacetilo.  
20

(7) 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-3-cloropirazol, p.f. 155-158°C; obtenido por el anterior método (1) a partir de 7,6 g de 5-amino-4-benzoil-3-cloro-1-metilpirazol y 12 g de bromuro de bromoacetilo.  
25

(8) 5-(2-bromoacetamido)-3-etil-4-(o-fluorobenzoil)-1-metilpirazol, p.f. 178-181°C, tras cristalización a partir de 2-propanol; obtenido por los anteriores métodos generales (1) y (2), a partir de 16 g de 5-amino-3-etil-4-(o-fluorobenzoil)-1-metilpirazol y 13 g de bromu  
30  
23.5.70.

16 SEP.



ro de bromoacetilo.

G. 5-(2-azidoacetamido)-4-benzoilpirazoles

5 (1) 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol. A una solución de 21 g de monobromhidrato de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-bromoacetamido)-pirazol en 80 ml de N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente, se añaden 13 g de carbonato potásico anhidro y 7,0 g de azida sódica, y la mezcla resultante es agitada y calentada a 60°C durante 30 min, y luego es vertida en 10 300 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa obtenida es sometida a extracción con diclorometano, y el extracto es secado y evaporado, dando un residuo sólido de 4-benzoil-1,3-dimetil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol; p.f. 105-107°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

15 (2) 5-(2-azidoacetamido)-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol. A una solución de 16 g de bromhidrato de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-1,3-dimetilpirazol en 75 ml de N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente, se añaden 13 g de carbonato potásico anhidro y 6,5 g de azida sódica, y la mezcla resultante es calentada a 60°C durante 1 hora, y luego es vertida en 250 ml de agua de hielo. El 5-(2-azidoacetamido)-4-benzoil-1,3-dimetilpirazol sólido que precipita es aislado y secado; p.f. 137-139°C, tras 20 cristalización a partir de etanol.

25 (3) 4-benzoil-3-etil-1-metil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol. A una solución de 35 g de 4-benzoil-5-(2-bromoacetamido)-3-etil-1-metilpirazol en 75 ml de sulfóxido de dimetilo, a temperatura ambiente, se añade una solución de 14 g de carbonato potásico anhidro y 8 g

30  
9.9.70.



de azida sódica en 50 ml de agua, y la mezcla resultante es agitada y calentada a 60°C durante 2 horas. Luego es vertida en 350 ml de agua de hielo, y el 5-(2-azidoacetamido)-4-benzoil-3-etil-1-metilpirazol sólido que precipita es aislado y secado; p.f. 122-124°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

A una solución de 23 g del producto anterior y 12 ml de yoduro de metilo, en 100 ml de N,N-dimetilformamida, a 25-35°C, se añaden en porciones 4 g de hidruro sódico al 50%, en dispersión en aceite mineral, y la mezcla resultante es agitada a 25-35°C durante 2 horas. Luego es filtrada y evaporada, el residuo es disuelto en diclorometano, y la solución en diclorometano es lavada con agua, secada y evaporada, dando un residuo sólido de 4-benzoil-3-etil-1-metil-5-(N-metil-2-azidoacetamido)-pirazol; p.f. 124-125°C, tras cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

II. 4-benzoil-3-cloro-1-metil-5- $\overline{2}$ -(p-toluensulfoniloxi)-acetamido $\overline{7}$ -pirazol.

Una mezcla consistente en 7,6 g de 5-amino-4-benzoil-3-cloro-1-metilpirazol, 7,2 g de cloruro de 2-(p-toluensulfoniloxi)-acetilo y 75 ml de acetato de etilo es calentada a reflujo durante 1 hora. Tras enfriamiento, la solución resultante es lavada con ácido clorhídrico diluído y con bicarbonato sódico acuoso saturado, es secada y evaporada, dando un residuo de 4-benzoil-3-cloro-1-metil-5- $\overline{2}$ -(p-toluensulfoniloxi)-acetamido $\overline{7}$ -pirazol, adecuado para ser usado sin más purificación.

I. 5-amino-4-benzimidoil-1,3-dimetilpirazol

A una solución de fenil-lito, preparada a par



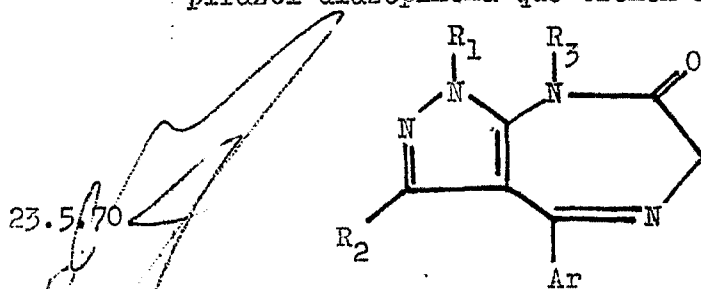
vir de 70 g de bromobenceno y 5,6 g de litio en 300 ml de éter, se añaden en porciones 25 g de 5-amino-4-ciano-1,3-dimetilpirazol, y la mezcla resultante es agitada y calentada a reflujo durante 16 horas, enfriada y tratada con 200 ml de agua. El precipitado sólido obtenido es aislado, secado y sometido a extracción con 300 ml de benceno caliente. El extracto en benceno es filtrado, concentrado hasta pequeño volumen, y enfriado, dando un precipitado sólido de 5-amino-4-benzimidazol-1,3-dimetilpirazol; p.f. 143 - 145°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 14 de Mayo de 1.969, bajo el número 824.687, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

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:

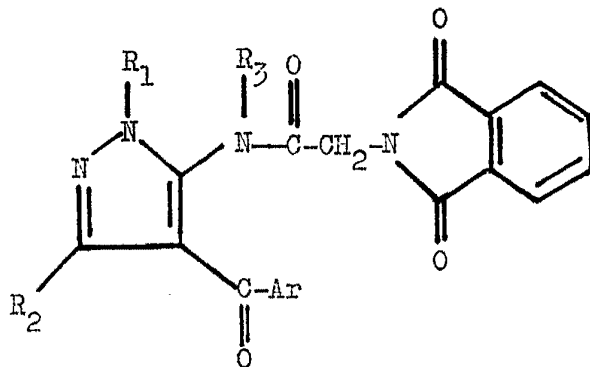
1.- Procedimiento para producir compuestos de pirazol-diazepinona que tienen la fórmula:



379624

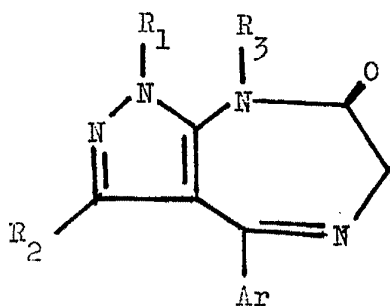


y sales de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar con hidrazina un compuesto de 4-aroil-5-(2-ftalimidoacetamido)-pirazol que tiene la fórmula:



5 donde  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcoholilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, o cloro,  $R_3$  es hidrógeno o metilo, y Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo.

2.- Procedimiento para producir compuestos de pirazol-diazepinona que tienen la fórmula:



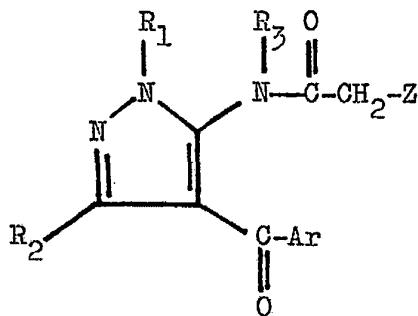
12 y sales de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar con amoníaco un compuesto de pirazolo que tiene la fórmula:

23.5.70.

379624



2



o una sal del mismo; donde  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcoholo que tiene menos de 4 átomos de carbono, o cloro,  $R_3$  es hidrógeno o metilo, Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo, y Z es bromo, cloro, yodo, un grupo alcohol-sulfonilo o un grupo arilsulfonilo.

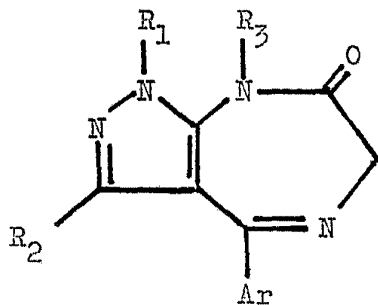
5

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, donde el producto es aislado en forma libre.

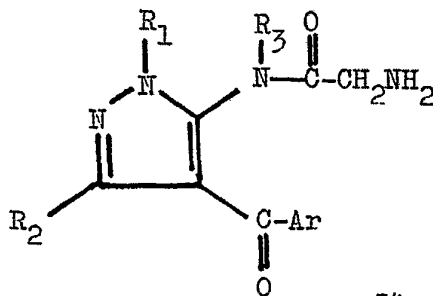
4.- Procedimiento según la reivindicación 2, donde Z es bromo y el producto es aislado en forma libre.

10

5.- Procedimiento para producir compuestos de pirazol-diazepinona que tienen la fórmula:



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



23.5.70.

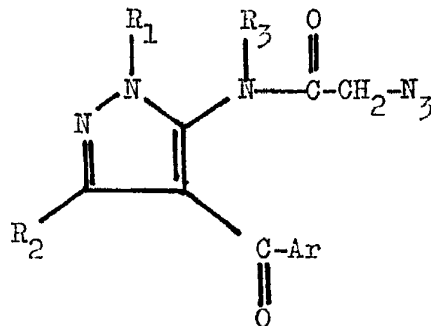
379624



donde  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es un grupo alcoholilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, o cloro,  $R_3$  es hidrógeno o metilo, y Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo.

5

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, donde la ciclación se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de 4-aroil-5-(2-azidoacetamido)-pirazol, que tiene la fórmula:



10

con un agente reductor, bajo condiciones neutras o alcalinas; donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y Ar es según se ha definido en la reivindicación 5.

15

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, donde el agente reductor es hidrazina en presencia de un catalizador de paladio en carbón vegetal.

8.- Procedimiento según la reivindicación 6, donde el agente reductor es hierro y agua, en presencia de una cantidad catalítica de ácido clorhídrico.

20

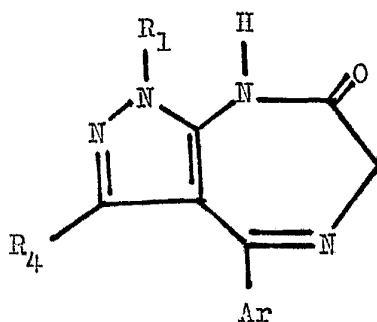
9.- Procedimiento según la reivindicación 5, donde la ciclación se efectúa haciendo reaccionar una sal del compuesto de 5-(2-aminoacetamido)-4-aroilpirazol con una base.

10.- Procedimiento para producir compuestos de

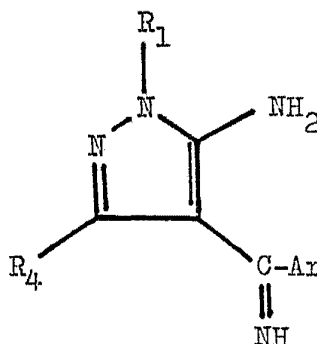
23.3.70.



pirazol-diazepinona, que tienen la fórmula:

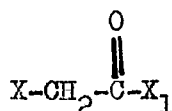


caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de 5-amino-4-benzimidolpirazol, que tiene la fórmula:



con un compuesto de haluro de haloacetilo que tiene la fórmula:

5



en presencia de una base; donde  $R_1$  es metilo o etilo, Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo,  $R_4$  es un grupo alcohilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, X es bromo, cloro o yodo, y  $X_1$  es bromo o cloro.

10

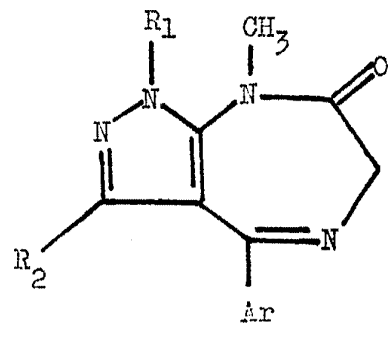
11.- Procedimiento según la reivindicación 10, donde la base es una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino.

23.5.70.

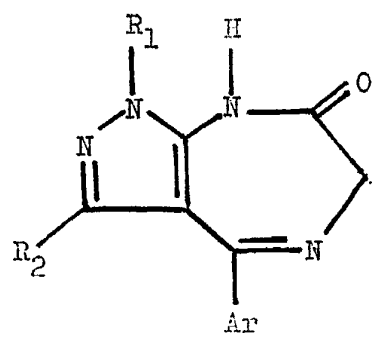
379624



12.- Procedimiento para producir compuestos de pirazol-diazepinona que tienen la fórmula:



caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de pirazol-diazepinona, que tiene la fórmula:



5 o una sal del mismo, con un agente de metilación, en presencia de una base; donde R<sub>1</sub> es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es un grupo alcoholilo que tiene menos de 4 átomos de carbono, o cloro, y Ar es fenilo, o-fluorofenilo u o-clorofenilo.

10 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, donde el agente de metilación es un haluro de metilo, y la base es un hidruro de metal alcalino.

14.- Procedimiento según la reivindicación 12, donde el agente de metilación es sulfato de dimetilo,

23.5.70.



y la base es un hidruro de metal alcalino.

15.- Procedimiento para producir compuestos de pirazol-diazepinona.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 JUN. 1970

P. A.

Alberto de Lizasoain  
Por Poder. *[Handwritten signature]*

*[Large handwritten signature]*  
G.D.S.  
23.5.70.

379624