

RAN 4008/236

407828



21 OCT 1972

F.C. 14-V-75

Int. Cl.²: C07D//A61K

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

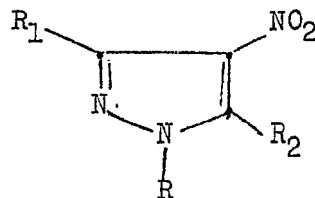
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PIRAZOLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de pirazol. Más particularmente, el invento atañe a derivados de pirazol, a un procedimiento para prepararlos y a preparaciones farmacéuticas que los contengan.

5. Los derivados de pirazol proporcionados por este invento son los compuestos de la fórmula general



(I)

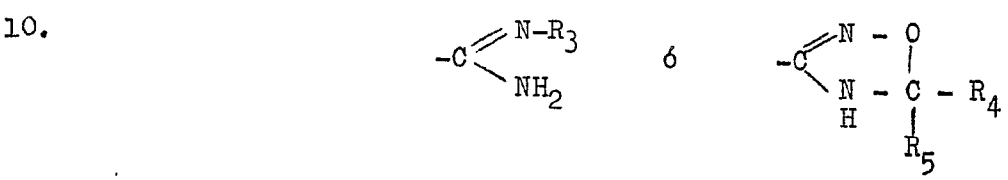
10.

en la que

= 2 = 407828

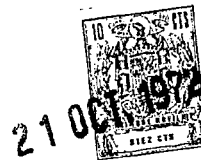


5. R representa un grupo de alquilo inferior (que puede estar substituído con halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior o carboxilo) o un grupo de alqueno inferior;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior o alcoxilo inferior; y
- R₂ representa una agrupación de la fórmula



donde

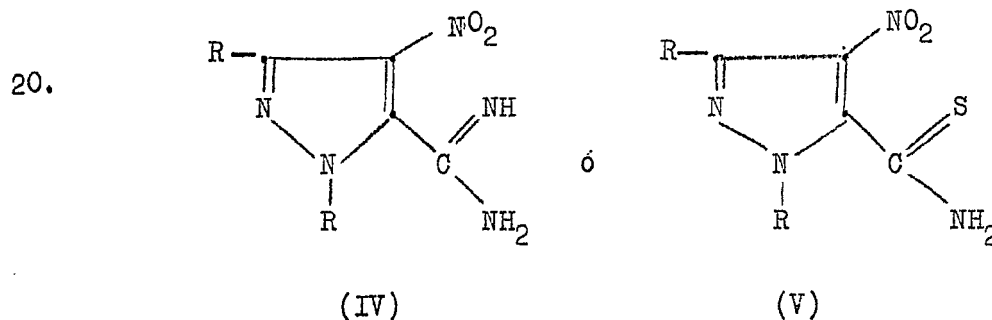
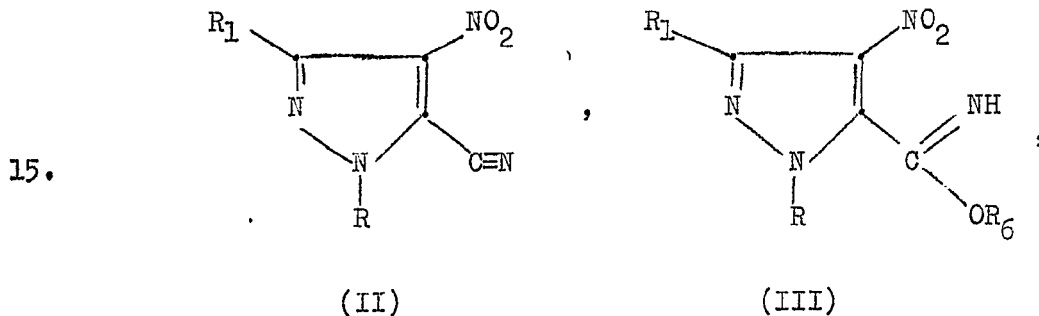
15. R₃ representa un grupo de hidroxilo, alcanoi - loxilo inferior, alcoxycarboniloxilo inferior o alcoxilo inferior (el grupo de alcóxilo puede estar facultativamente substituído con halógeno o alcoxilo inferior)
20. o un grupo de fenilcarboniloxilo, fenil- (alquilcarboniloxi inferior), fenil- (alquencilcarboniloxilo inferior), piridil- (alquilcarboniloxilo inferior) o piridilcarboniloxilo (los radicales fenílicos y los radicales piridílicos pueden facultativamente estar substituídos con alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno),
25. R₄ representa un grupo de alquilo inferior o fenilo y



5. R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior; o bien R_4 y R_5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un anillo alicíclico pentagonal, hexagonal o heptagonal, y sus sales.

Según el procedimiento proporcionado por este invento, dichos derivados de pirazol (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan :

10. a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



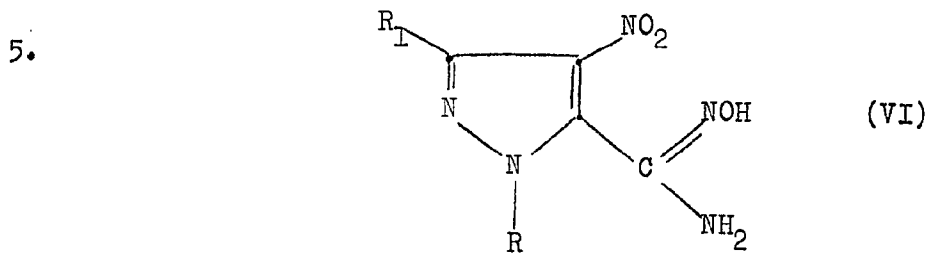
25. donde

R y R_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que

407828



R_6 representa un grupo de alquilo inferior,
con hidroxilamina, para formar una amidoxima de la fórmula general



10. en la que
R y R_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes;

o bien

15. b) haciendo reaccionar una amidoxima de la fórmula VI con un agente de alquilación inferior, un agente de acilación inferior apropiado o un éster alquílico inferior de ácido clorofórmico;

o bien

20. c) haciendo reaccionar una amidoxima de la fórmula VI con un compuesto carbonílico de la fórmula general



25. en la que
 R_4 y R_5 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

407 828



o un acetal suyo; y

d) resolviendo en los antípodas ópticos, si se desea, un racemato obtenido y

e) convirtiendo, si se desea, un compuesto obtenido en una sal.

5.

En la forma como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, la expresión "alquilo inferior" sola o en combinaciones, por ejemplo, "alco-

10.

carboniloxilo inferior", "alcoxicarboniloxilo inferior", "fenil-(alquil-

15.

carboniloxilo inferior)", "alcoxicarboniloxilo inferior" o "piridil-(alquilcarboniloxilo inferior)", se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal y de cadena ramificada que contienen a lo sumo 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, pentilo, etc. La expresión "alquenilo inferior" incluye los grupos de hidrocarburo saturado, de cadena lineal y cadena ramificada, que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, como, por ejemplo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo y 1,1-dimetilpropenilo. La

20.

fracción "alquenilo inferior" del grupo "fenil-(alquenil-

25.

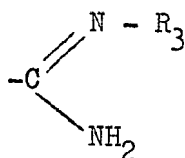
carboniloxilo inferior)" es de la misma clase. La expresión "alcanoiloxilo" se refiere a radicales de ácido carboxílico alifático de cadena lineal y cadena ramificada que contienen a lo sumo 5 átomos de carbono, como, por ejemplo, acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, etc. La expresión "halógeno" significa fluor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de anillos alicíclicos pentagonales, hexagonales y heptagonales son los anillos de ciclo-

407828



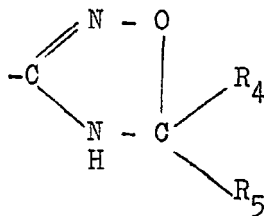
"sales farmacéuticamente aceptables" designa las sales que son corrientes en Farmacia en virtud de sus propiedades fisiológicas (escasa toxicidad, resorción, etcétera).

5. Los compuestos de la fórmula I preferidos son aquellos en los que R representa un grupo de alquilo inferior y R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior. Otros compuestos preferidos son aquellos en los que R₂ representa una agrupación de la fórmula
- 10.



15. en la que R₃ tiene el mismo significado que antes, y especialmente aquellos en los que R₃ representa un grupo de (alcoxilo inferior)-(alquilo inferior).

20. Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula I lo constituyen aquellos en los que R₂ representa una agrupación de la fórmula



25. en la que R₄ y R₅ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

Compuestos de este grupo. particularmente pre-



21 OCT 1972

- feridos son aquellos en los que R_4 representa un grupo de alquilo inferior (de preferencia, metilo), o un grupo de fenilo y R_5 representa un átomo de hidrógeno o bien R_4 y R_5 representan cada uno un grupo de alquilo inferior (de preferencia, metilo).

Compuestos de la fórmula I que se prefieren particularmente son :

- la 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 3-metil-4-nitro-1-propilpirazol-5-carboxamidoxima,
 10. la 1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxamido-
 xima,
 la 1,3,0-trimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 1-vinil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 15. la 0-etil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 0-propil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 0-acetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 0-propionil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamido-
 xima,
 20. la 0-(3-cloropropionil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-
 carboxamidoxima,
 la 0-butil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 0-benzoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
 la 0-(p-clorobenzoil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carbo-
 xamidoxima,
 25. la 0-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-
 5-carboxamidoxima,
 la 0-nicotinoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxami-
 doxima,

407828



- la O-isonicotinoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-isonicotinoil-1-etil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- 5. la O-cinamoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-fenilacetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-hidrocinamoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- 10. la O-ciclohexilcarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-etoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-etoxicarbonil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- 15. la O-butoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-isopropoxi carbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- 20. la O-isobutoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-(2-bromoetoxi)-carbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- la O-aliloxi carbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- 25. la O-(1-metoxi-1-metiletil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima,
- el 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol,



- el 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-propil-1,2,4-oxadiazol,
- el 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol,
5. el 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro[4,5]dec-2-eno,
- el 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol,
- el 4,5-dihidro-5-metil-3-(3-metil-4-nitro-1-propilpirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol,
10. el 3-(1-metil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol y
- la O-metoximetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamido-xima.
15. De acuerdo con la modalidad a) de este procedimiento, se preparan amidoximas de la fórmula VI haciendo reaccionar un material de partida de la fórmula II, III, IV o V con hidroxilamina. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, como, por ejemplo, un alcohol inferior (de preferencia, metanol o etanol), dimetilformamida, un hidrocarburo clorado (de preferencia, cloruro de metileno o cloroformo), un éter (como, por ejemplo dioxano o éter dietílico) o un hidrocarburo (como benceno o sulfóxido de dimetilo). La reacción se efectúa ventajosamente a temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Se prefiere particularmente efectuar la reacción a temperatura entre 40°C y 60°C. La presión no es crítica; la reacción se realiza de preferencia en recipiente abierto. Se prefiere efectuar la
- 20.
- 25.

407828

21



reacción con exclusión del agua cuando se usa como mate -
rial de partida un nitrilo de la fórmula II, dado que,
en presencia de agua, se obtienen entonces cantidades
perturbadoras de la amida respectiva, a consecuencia de
5. reacciones secundarias. La elaboración de la mezcla reac-
cional se lleva a cabo de la manera ordinaria, con exclu -
sión del disolvente y recristalización del residuo.

- De acuerdo con la modalidad b) de este proce -
dimiento, se hace reaccionar una amidoxima de la fórmu -
10. la VI con un agente de alquilación inferior. Según el
agente de alquilación inferior que se elija, se obtie -
nen compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa
un grupo de alcoxilo inferior, que puede estar substituí-
do con halógeno o alcoxilo inferior. Así, por ejemplo,
15. cuando se usa yoduro de metilo como agente alquilante,
se obtiene de la amidoxima un compuesto de la fórmula I
en el que R_3 representa un grupo de metoxilo. Una ca -
racterística esencial de esta reacción alquilante es
la conversión previa de la amidoxima de partida de la
20. fórmula VI en una sal de metal alcalino o alcalinoté -
rreo. Para este fin, se disuelve una amidoxima de la
fórmula VI en un alcohol inferior (de preferencia, me -
tanol o etanol) y se trata la mezcla con un alcoholato
de metal alcalino o alcalinotérreo (de preferencia, me -
25. tilato sódico o etilato sódico). Esta formación de sal
puede efectuarse también ventajosamente en dimetilforma -
mida con la adición de un hidruro de metal alcalino o
alcalinotérreo.

Una sal preparada de esta manera se hace reac-



- cionar con el agente alquilante en un disolvente orgánico inerte, de preferencia en el mismo disolvente que se haya utilizado para la formación de la sal. Para la alquilación pueden emplearse los agentes de alquilación ordinarios, como, por ejemplo, haluros (con excepción de los fluoruros), compuestos de alquilsulfonilo (de preferencia, compuestos de mesiloxilo) o compuestos de arilsulfonilo (de preferencia, compuestos de tosiloxilo). La reacción se efectúa con ventaja a temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional; de preferencia, a la temperatura de reflujo. Cuando se utiliza un agente especial de alquilación, como, por ejemplo, un haluro de (alcoxilo inferior)-(alquilo inferior) (por ejemplo, cloruro de metoximetilo), es ventajoso efectuar la reacción a temperatura por debajo de 0°C, y preferentemente entre -30°C y -50°C. La presión no es factor crítico; la reacción puede efectuarse en recipiente abierto.

- De acuerdo con otro aspecto de la modalidad
20. b) de este procedimiento, se hace reaccionar una amidoxima de la fórmula VI con un derivado funcional apropiado de un ácido carboxílico correspondiente al grupo de acilo denotado por R_3 en la fórmula I; por ejemplo, un ácido alcancarboxílico inferior (como el ácido acético) o
25. un ácido arilcarboxílico inferior (como el ácido benzoico). Ejemplos de derivados funcionales reactivos apropiados de ácidos carboxílicos que pueden usarse para la acilación de una amidoxima de la fórmula VI son los anhídridos (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido cloro-

407⁻¹²⁻828



acético, etc.), los haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo, clorhidrato de cloruro de isonico - tinoílo, cloruro de nicotinoílo, etc.), las imidazo -
5. lidas (por ejemplo, imidazolida de ácido picolínico, imidazolida de ácido metoxiacético, imidazolida de ácido nicotínico, etc.), lo mismo que otros derivados ap -
tos como agentes acilantes.

Las condiciones de reacción no son críticas y pueden elegirse con facilidad por cualquier experto en
10. la materia, a tenor del derivado de ácido carboxílico que se elija como agente acilante. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse a la temperatura del ambiente o a tem -
peratura superior o inferior a la del ambiente, dependien -
do en cada caso del reactivo elegido. Además, es conve -
15. niente efectuar la reacción en un disolvente orgánico inerte tradicional, como un hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloruro de metileno, etc.), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, etc.), pimetilformami -
20. da, piridina, etc.

De acuerdo con otro aspecto más de la moda -
lidad b) de este procedimiento, se hace reaccionar una
amidoxima de la fórmula VI con un éster alquílico inferior
de ácido clorofórmico, de conveniencia en un disolvente
25. orgánico inerte, como, por ejemplo, un éter (preferente -
mente, dioxano o tetrahidrofurano), un hidrocarburo clo -
rado (como cloroformo o cloruro de metileno) o piridina.
Esta reacción se efectúa con ventaja a temperatura des -
de 0°C hasta 40°C y preferentemente desde 0°C hasta la

407828



21

temperatura del ambiente.

- De acuerdo con la modalidad c) de este procedimiento, se hace reaccionar una α -amidoxima de la fórmula VI con un compuesto de carbonilo de la fórmula VII o un acetal respectivo. Los parámetros de la reacción, tales como disolvente, temperatura, tiempo de reacción y presión, pueden variarse de manera ya obvia para los expertos en la materia. Así, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte o en ausencia de disolvente.
5. Resulta obvio que cuando se use un disolvente con punto de ebullición inferior a la temperatura de reacción, la reacción se efectuará en sistema cerrado (por ejemplo, en una autoclave o un tubo cerrado). Si el punto de ebullición del disolvente se halla alrededor de la temperatura de reacción, la reacción puede efectuarse en condiciones de reflujo; y si se halla por encima de la temperatura de reacción, bastará un calentamiento a esta temperatura. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes apropiados son los éteres (como el éter diisopropílico y el tetrahidrofurano), los alcoholes (como el metanol y el etanol), los hidrocarburos (como el benceno y el tolueno), los hidrocarburos halogenados (como el cloroformo y el dicloroetileno) y los disolventes muy polares (como la dimetilformamida).
- 10.
- 15.
- 20.
25. La presión no es factor crítico para esta reacción, que, como ya se ha mencionado antes, puede efectuarse en sistema abierto o cerrado (por ejemplo, a la presión normal o con presión elevada).

Una temperatura favorable para la reacción

407828



5. de una amidoxima de la fórmula VI con un compuesto de carbonilo de la fórmula VII o un acetal respectivo es la de 50°C a 150°C, y preferentemente de 90°C a 120°C. No obstante, las temperaturas inferiores a 20°C no se toman en consideración para fines técnicos, ya que la rapidez de reacción es entonces demasiado pequeña.

10. Ejemplos de acetales de compuestos carbonílicos de la fórmula VII que pueden usarse en la modalidad c) anterior son los acetales de alquilo inferior, y de preferencia el acetal dietílico.

15. En el aspecto particular de la temperatura, en términos muy generales se establece un límite superior, a saber, aquel en que se produce descomposición del material de partida y/o del producto de reacción. Esto se aplica a todas las modalidades del procedimiento que aquí se describe.

20. De acuerdo con la variante d) del procedimiento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I ópticamente uniformes resolviendo un racemato correspondiente. Esto se efectúa por los métodos usuales para ello, es decir, haciendo reaccionar el racemato con un ácido apropiado ópticamente activo, separando (por ejemplo, mediante cristalización fraccionada) las dos sales diastereoisoméricas obtenidas y liberando a continuación la base ópticamente uniforme.

25. Los compuestos de la fórmula I que tienen más de un centro asimétrico pueden aparecer en varias formas diastereoisoméricas según una modalidad más de este procedimiento, las mezclas de tales diastereoisómeros pue -



den resolverse, por métodos ya conocidos, en los racematos individuales, los cuales, a su vez, pueden disociarse en sus componentes ópticamente uniformes de la manera que se ha descrito antes.

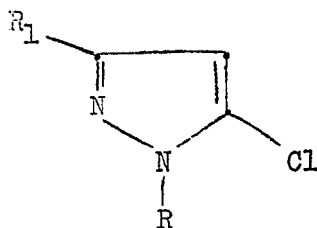
5. Los compuestos de la fórmula I son básicos o también parcialmente anfóteros y la preparación de sus sales, en especial las que son farmacéuticamente aceptables, forma asimismo parte de este invento. Dichas sales pueden prepararse a partir de las bases correspondientes según métodos generalmente conocidos, mediante reacción con ácidos apropiados, inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos que pueden usarse para preparar las sales farmacéuticamente aceptables son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc.
10. Las sales de adición de ácido, no farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la fórmula I son aptas como intermediarios para la preparación de sales de adición de ácido respectivas farmacéuticamente aceptables. La conversión de las sales de adición de ácido no farmacéuticamente aceptables en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables puede realizarse,
15. por ejemplo, mediante doble descomposición o mediante liberación de la base y formación consecutiva de sal con un ácido apropiado. Los compuestos de la fórmula I que tienen carácter anfótero pueden también, si se desea, ser convertidos en sales con bases apropiadas.
- 20.
- 25.

407828



Los materiales de partida de la fórmula II son en parte nuevos. Se los puede preparar, por ejemplo, nitrando un compuesto de la fórmula general

5.



(VIII)

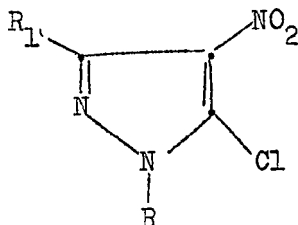
10.

en la que

R y R₁ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

en la posición 4 del anillo pirazólico, con un ácido nitrante y de la manera ordinaria. El compuesto 4-nitropirazólico resultante, de la fórmula general

15.



(IX)

20.

en la que

R y R₁ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

se calienta con cianuro de potasio en presencia de yoduro de potasio y en un disolvente orgánico inerte, como dimetilformamida o un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol). Una temperatura preferida para este calentamiento es la que se halla entre 50° C y la temperatura de reflujo de la mezcla. La presión no

25.

407828



21

- es crítica. La elaboración final se efectúa eliminando el disolvente y cristalizando el residuo.
- Los compuestos de la fórmula II preparados de esta manera pueden ser convertidos, de modo ya conocido, en
5. los compuestos de las fórmulas III, IV y V.
- Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo un compuesto de la fórmula II en un alcohol inferior (como, por ejemplo, metanol o etanol) y, después de añadir una base inerte
10. (como, por ejemplo, trietilamina), dejando reposar la mezcla a la temperatura del ambiente. Terminada la reacción, se elimina el disolvente y, con ventaja, se purifica el residuo por cromatografía.
- Los compuestos de la fórmula III así obtenidos pueden ser convertidos de manera sencilla, por
15. tratamiento con amoníaco, de preferencia en recipiente cerrado y a temperatura elevada, en las amidinas de la fórmula IV. Una temperatura preferida para este tratamiento es la que se halla entre 80° C y 120° C. El
20. tratamiento puede realizarse también a temperatura por encima o por debajo de este intervalo; pero a causa de la posibilidad de descomposición de los reactivos las temperaturas elegidas no deben ser demasiado altas.
- Para la preparación de los compuestos de la
25. fórmula V, se disuelve en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, en una mezcla de piridina y trietilamina) un compuesto de la fórmula II y se añade a la temperatura del ambiente, un exceso de sulfuro de hidrógeno. Para la elaboración final, se vierte la mezcla reaccional en agua y se separa por filtración el

407 828



21

producto de la reacción.

- Los compuestos de la fórmula I pueden usarse como medicamentos. Son activos sobre el sistema nervioso central. En particular, tienen acción psicosedante de tipo particular. Por ejemplo, se ha comprobado que carecen de actividad en la prueba del anti-pentametilentetrazol, pero que, por otra parte, manifiestan intensa actividad en el ratón en la prueba de lucha. Además de eso, tienen actividad analgésica y relajadora de la musculatura. En virtud del cuadro anterior de actividad, los compuestos de la fórmula I resultan particularmente aptos para el tratamiento de los trastornos psicomáticos.
- 5.
- 10.

- Según la substitución, la toxicidad aguda de los compuestos de la fórmula I en los ratones varía entre DL_{50} 300 mg/kg y DL_{50} 5000 mg/kg.
- 15.

La prueba de lucha en el ratón que se describe seguidamente constituye un ejemplo de la actividad de los compuestos de la fórmula I:

- Al principio de la prueba, el compuesto de la fórmula I en examen se administra por vía oral a 20 ratones por compuesto y por dosis. Después de un tiempo de espera que se establece para cada experimento (en términos generales, 60 minutos), los ratones, que se hallan en pares en receptáculos con reja, se estimulan eléctricamente por medio de la reja. Se inducen así ataques de lucha. Se registra el número de ataques de lucha que se desarrollan durante 3 minutos. Cuando un par de ratones manifiesta 3 o menos ataques de lu -
- 20.
- 25.

407828



- cha en el período de observación de 3 minutos, se asume acción protectora del compuesto administrado; 4 ó más ataques de lucha se interpretan como ausencia de acción protectora. La dosis que protege de los ataques de lucha a la mitad de los pares de ratones se designa como dosis eficaz 50 % (DE_{50}). Esta se determina por aproximación gráfica mediante una curva de dosis actividad.

La tabla que sigue muestra los índices de DE_{50} para compuestos representativos de la fórmula I.

10.

Tabla

	Compuesto	DE_{50} mg/kg p.o.
15.	1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	1.0
	1,3,0-trimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	1.3
	O-propil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	6.6
20.	O-acetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	3.8
	O-isonicotinoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	8.0
	O-etoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	3.0
25.	O-(3-cloropropionil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	3.8
	O-(1-metoxi-1-metiletil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	3.8
	1-propil-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	1.8
	1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	7.2

407828



Tabla (continuación)

	Compuesto	DE ₅₀ mg/kg p.o.
5.	3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)- -4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol	9.3
	O-isobutoxicarbonil-1,3-dimetil-4-ni- tropirazol-5-carboxamidoxima	8.9
	O-(2-bromoetoxi)-carbonil-1,3-dimetil- -4-nitropirazol-5-carboxamidoxima	9.8
10.	3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)- -4,5-dihidro-5,5-dimetil-1,2,4-oxadia- zol	8.5
	4,5-dihidro-5-metil-3-(3-metil-4-ni- tro-1-propilpirazol-5-il)-1,2,4,-oxa- diazol	7.2

15. En el tratamiento, por ejemplo, de los trastornos psicosomáticos la dosis de compuestos de la fórmula I se adaptará a la severidad de las indicaciones y otros requisitos especiales. En un método preferido, los compuestos se administran en forma de pastillas, las cuales pueden contener 1 mg, 5 mg o 10 mg de ingrediente activo, con administraciones repetidas en dosis diarias de 5 mg a 20 mg, y preferentemente de 5 mg a 10 mg.

20. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente pueden usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, que sea apto para administración enteral o

407828



- parenteral; por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden componerse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener coadyuvantes, tales como agentes de preservación, agentes de humectación o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por este invento.

15.

Ejemplo 1

- Se disuelven en 80 cc de metanol absoluto 11,7 g de clorhidrato de hidroxilamina y se trata la solución con una solución de metilato sódico (preparada a base de 3,6 g de sodio en 70 cc de metanol absoluto), a la temperatura del ambiente. Se agita la mezcla por 15 minutos y se separa por filtración el cloruro de sodio precipitado. La solución de hidroxilamina obtenida se instila, agitando y en el curso de 4 horas, en una solución, mantenida a 40° C, de 20 g de 1,3-dimetil-4-nitro-5-ciano-pirazol en 120 cc de metanol absoluto y a continuación se mantiene la mezcla a 40° C por dos horas más. Después de excluir el disolvente por destilación, el residuo obtenido se hierve con 200 cc de tetrahidrofurano absoluto y la porción no disuelta se separa

407²²828



- excluyendo el disolvente por succión y destilándolo.
- Con la recristalización en etanol se obtiene 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 186-187° C. El
5. clorhidrato, cristalizado en etanol/éter, forma cristales blancos, de punto de fusión > 213° C (descomposición).

- De manera análoga a la anterior, a partir de 1-propil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol se obtiene 3-metil-4-nitro-1-propilpirazol-5-carboxamidoxima, en
10. forma de cristales amarillentos. La recristalización en éter isopropílico/hexano da un punto de fusión de 110-111° C.

El material de partida 1-propil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol puede prepararse así :

15. Se tratan con 100 cc de oxiclорuro de fósforo 50 g de 1-propil-3-metil-2-pirazolin-5-ona y se mantiene la mezcla en tubo cerrado y a 130° C por 12 horas. Se destila en vacío de chorro de agua el exceso de oxiclорuro de fósforo, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava la fase orgánica una vez con
20. una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El 1-propil-3-metil-5-cloro-pirazol resultante hierve a 72-73° C / 14 Torr, Se le hace reaccionar inmediatamente :
- 25.

A 0° C, se instilan 76,8 cc de ácido nítrico fumante en una solución de 38 g de 1-propil-3-metil-5-cloro-pirazol en 100 cc de ácido sulfúrico concentrado, procediendo de manera que la temperatura no suba a más

407828

21/11/1972



- de 02 C. Luego se agita la mezcla por 4 horas todavía a esta temperatura, se la vierte en 500 g de hielo, se recoge en cloruro de metileno el producto de la reacción, se le seca sobre sulfato de magnesio y se destila el
5. disolvente. Se obtienen 47,1 g de un aceite amarillo, 1-propil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol, que demuestra ser uniforme en el cromatograma de capa fina (placa de gel de sílice; eluente: tolueno/acetato de etilo 9:1; revelado: luz UV).
10. Se agita por 4 horas a 120^o C una mezcla de 19,75 g de 1-propil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol, 125 cc de dimetilformamida, 19,75 g de cianuro de potasio y 0,7 g de yoduro de potasio, se destila el disolvente en vacío de chorro de agua, se trata el residuo
15. con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se excluye el disolvente por destilación. El 1-propil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol hierve a 110^o-112^o C /
20. 0,04 Torr.
- De manera análoga a la descrita en el primer párrafo de este ejemplo, a partir de 1-metil-4-nitro-5-cianopirazol se obtiene 1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en forma de cristales amarillos (etanol); punto de fusión, 146^o C.
25. El material de partida puede prepararse así :
Se mantienen a 130-140^o C por 16 horas en un tubo cerrado 24 g de 1-metil-2-pirazolin-5-ona con 72 cc de oxiclорuro de fósforo. Después del enfriamiento,



21 Oct 1972

407828

se excluye por destilación el exceso de oxocloruro de fósforo, se vierte el residuo en agua con hielo y se extrae el producto de la reacción con cloruro de metileno. Luego se seca el disolvente sobre sulfato de magnesio y se le destila. El 1-metil-5-cloro-pirazol resultante hierve a 65° C / 51 Torr.

5. A 10° C, se instilan 70 cc de ácido nítrico fumante en una solución de 25 g de 1-metil-5-cloro-pirazol en 89,5 g de ácido sulfúrico concentrado y luego se agita la mezcla por 4 horas a la temperatura del ambiente. Se vierte la mezcla reaccional en agua con hielo, se extrae con cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo obtenido cristaliza en éter/hexano en forma de cristales amarillos de 1-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol, de punto de fusión 69° C.

10. Se agita a 120-130° C una mezcla de 38,3 g de 1-metil-4-nitro-5-cloropirazol, 17 g de cianuro potásico, 1,7 g de yoduro potásico y 300 cc de dimetilformamida, durante 4 horas. Después del enfriamiento, se destila el disolvente, se trata con agua el residuo y se extrae con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato sódico y de destilar el disolvente, el residuo obtenido se trata con acetato de etilo. Los cristales blancos precipitados, recristalizados en acetato de etilo, dan 1-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol, de punto de fusión 102° C.

15. De manera análoga a la descrita en el primer párrafo de este ejemplo, a partir de 1-(2-hidroxi-

4078281



etil)-3-metil-4-nitro-ciano-pirazol se obtiene 1-(2-hi -
droxi-etil)-3-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, en
forma de cristales amarillentos, de punto de fusión
150-151° C, después de recristalización en alcohol
5. isopropílico.

El material de partida 1-(2-hidroxi-etil)-
-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol puede prepararse así :

Se disuelven en 1500 cc de tolueno 60 g de
5-metil-4-nitro-isoxazol, se trata la solución con 35,6
10. g de 2-hidroxi-etilhidracina y se agita la mezcla por
una noche a la temperatura del ambiente. Después de
destilar el disolvente, se disuelve la mezcla en etanol,
en caliente. El 1-hidroxi-etil-3-metil-4-nitro-5-amino-
-pirazol precipitado se recristaliza en acetonitrilo
15. en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión
157-158° C.

Se disuelven 34,0 g de 1-hidroxi-etil-3-me -
til-4-nitro-5-amino-pirazol en una mezcla de 50 cc de
ácido clorhídrico concentrado, 250 cc de ácido acético
20. glacial y 150 cc de agua y se instila en la solución,
agitando y a 15° C, una solución de 11,95 g de nitrito
sódico en 80 cc de agua. Terminada la instilación, se
agita la solución de sal de diazonio por 15 minutos más.

Se mantiene por 2 horas a temperatura de
25. reflujo una mezcla de 3,6 g de cobre, 10 g de sulfato
de cobre, 11 g de cloruro sódico, 30 cc de ácido clor -
hídrico concentrado y 20 cc de agua. Después del en -
friamiento, se instila la solución anterior de sal de
diazonio, agitando y a la temperatura del ambiente, y

407-828



- la mezcla resultante se agita por una hora a 60° C y a continuación por una noche a la temperatura del ambiente. Se alcaliniza la mezcla añadiéndole solución de carbonato sódico, se la recoge en acetato de etilo,
5. se lava la fase orgánica con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El aceite resultante, de color rojo oscuro, cristaliza con el reposo. Mediante recristalización en acetato de etilo / éter de petróleo se obtiene 1-hidroxietil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol, en forma de
10. cristales de color beige claro y punto de fusión 81° C.
- 20,0 g del 1-hidroxietil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol se disuelven en 100 cc de dimetilformamida y, después de tratamiento con 7,0 g de cianuro
15. potásico y 0,7 g de yoduro potásico, se agita la mezcla por 15 horas a 40° C. Después de destilar el disolvente, se trata el residuo con agua y se le recoge en cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica una vez con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El aceite obtenido
20. se purifica en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se recogen las fracciones eluidas con una mezcla disolvente de tolueno/acetato de etilo (8:2) que resultan uniformes en el cromatograma de capa fina. El
25. 1-hidroxietil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol resultante se obtiene en forma de cristales de color beige, de punto de fusión 73-74° C, después de recristalización en éter isopropílico.

De manera análoga a la descrita en el

407828

21 OCT 1972



primer párrafo de este ejemplo se obtiene, a partir de 1-vinil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol, la 1-vinil-3-metil-4-nitro-pirazol-5-carboxamidoxima, en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 185-186°C.

5. El material de partida 1-vinil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol puede prepararse así :

Se tratan con 300 cc de oxiclорuro de fósforo 75 g de 1-hidroxi-3-metil-5-hidroxi-pirazol y se mantiene la mezcla a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Después de destilar el exceso de oxiclорuro de fósforo, se trata el residuo con hielo y se le sacude con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El aceite resultante, de color rojo pardo, se destila, con lo que se obtiene el 1-cloroetil-3-metil-5-cloro-pirazol, en forma de un líquido incoloro, de punto de ebullición 72-75°C / 8 Torr; $n_D^{20} = 1.5092$.

10. A 10°C y agitando, se instilan 57,1 g de 1-cloroetil-3-metil-5-cloro-pirazol en 132 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla hasta 0°C-5°C y a esta temperatura se le añaden a gotas 153 cc de ácido nítrico fumante. Se mantiene la mezcla a esta temperatura por 4 horas, se la agita durante una noche a la temperatura del ambiente, se la vierte en 1 kg de hielo y se la extrae dos veces con 1 litro de cloruro de metileno cada vez. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se
- 15.
- 20.
- 25.

407²⁸828



destila el disolvente. El residuo cristalino obtenido se recrystaliza en acetato de etilo / éter de petróleo, con lo que se obtiene 1-cloroetil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol, en forma de cristales de color beige y punto de fusión de 68°-69°C.

- 5.
- 60 g del 1-cloroetil-3-metil-4-nitro-5-cloro-pirazol se disuelven en 300 cc de dimetilformamida. Después de tratar la solución con 17,4 g de cianuro potásico y 1,8 g de yoduro potásico, se la mantiene por 4 horas a 120° C y a continuación se elimina el disolvente por destilación. Después de tratamiento con agua, se recoge la mezcla en cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se recogen las fracciones, eluidas con tolueno, que son uniformes en el cromatograma de capa fina y se destila el disolvente. El aceite resultante cristaliza al ser salpicado con éter isopropílico. El 1-vinil-3-metil-4-nitro-5-ciano-pirazol que se obtiene adopta la forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 61°-62° C (en éter isopropílico).
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 2

25. Se agita por 4 horas, a la temperatura interna de 40° C, una solución de 9,9 g de éster metílico de ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamídico en 100 cc de metanol absoluto con una solución de 1,7 g de hidroxilamina en 70 cc de metanol absoluto. Después de

407828

21



destilar el disolvente, el residuo obtenido se recristaliza en etanol. Se obtiene, 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, de punto de fusión 186°-187° C.

El material de partida puede prepararse así :

5. Se disuelven en 100 cc de metanol absoluto 20,0 g de 1,3-dimetil-4-nitro-5-ciano-pirazol y, después de tratamiento con 2 cc de trietilamina, se deja reposar la mezcla por 4 días a la temperatura del ambiente. Después de destilar el disolvente, se cromatografía el residuo en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se recogen los eluatos de acetato de etilo que son uniformes en el cromatograma de capa fina (placa de gel de sílice; eluente: cloruro de metileno / metanol al 2 %; revelado: luz UV). Los cristales blancos de éster metílico de ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamídico que se obtienen después de la destilación del disolvente presentan un punto de fusión de 92°-93° C tras la recristalización en acetato de etilo / éter de petróleo (de punto de ebullición bajo).
- 15.

20. Ejemplo 3

- Se disuelven en 20 cc de metanol absoluto 0,904 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se trata la solución con 0,648 g de metilato sódico, se la agita por 15 minutos, se separa por filtración el cloruro sódico precipitado y se añade el filtrado, a gotas y a 40° C, a una solución de 1,83 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamídina. A continuación se mantiene la mezcla por 20 horas a temperatura de reflujo. Después de destilar el metanol, el residuo obtenido se cromatografía
- 25.



407828

tografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se recogen los eluatos de acetato de etilo que son uniformes en el cromatograma de capa fina (gel de sílice; eluente: éter; revelado: luz ultravioleta) y se destila el disolvente. Después de recristalización en alcohol, se obtienen cristales amarillentos de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, de punto de fusión 186-187° C.

El material de partida puede prepararse así :

10. Se tratan con 20 cc de solución saturada de amoníaco en metanol 2,5 g de éster metílico de ácido 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamídico y se mantiene la mezcla en tubo cerrado por una noche, a 110° C. Después de destilar el disolvente, se disuelve el residuo
15. en acetato de etilo caliente, se trata la solución con carbón activado y, después de concentrar hasta pequeño volumen, se deja reposar. Recristalizando en acetato de etilo los cristales obtenidos, se obtienen cristales de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidina, de color
20. amarillo claro y punto de fusión 148°-150° C.

Ejemplo 4.

- Se trata con una solución de etilato sódico (preparada a partir de 0,383 g de sodio en 20 cc de etanol absoluto) una solución de 3,3 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en 150 cc de alcohol absoluto. Se agita la mezcla por 5 minutos a la temperatura del ambiente, se le añade a gotas y a 15° C una solución de 2,83 g de yoduro de metilo en 20 cc de etanol y a continuación se mantiene la mezcla re -

407828 21 OCT 1972



sultante a temperatura de reflujo por 2 horas. Después de destilar el disolvente, se purifica rápidamente el producto obtenido cromatografiándolo en una cantidad 10 veces mayor de gel de sílice. La 1,3,0-trimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima formada se eluye con

5. -nitropirazol-5-carboxamidoxima formada se eluye con cloroformo. En acetato de etilo / hexano se obtiene 1,3,0-trimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 115°-116° C.

10. De manera análoga pueden prepararse :
- O-etil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales de color amarillo de limón (de ciclohexano); punto de fusión, 93°-94° C; y
 - O-propil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: aceite amarillo; espectro de masas: picos (M/e) en 241, 224, 222, 182, 181, 151 y 136
- 15.

Ejemplo 5

- Se mantiene por 36 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 5 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima y 100 cc de acetal dimetilico de acetona. Después de destilar el exceso de disolvente, el residuo obtenido se cromatografía en 350 g de gel de sílice. Se recogen los eluatos de cloruro de metileno / metanol al 5 % cromatográficamente uniformes,
- 20.
25. se destila el disolvente y el residuo cristalino resultante se recristaliza en éter/hexano. Se obtienen cristales blancos de O-(1-metoxi-1-metiletil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, de punto de fusión 131° C.

407³²828

21 OCT 1972



Ejemplo 6

- Agitando y a la temperatura del ambiente se añade a gotas una solución de 4,0 g de cloruro de acetilo en 20 cc de éter a una solución de 9,9 g de
5. 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en 80 cc de piridina. A continuación se agita la mezcla por 2 horas y, después de destilar el disolvente en vacío de chorro de agua, se trata con agua, el aceite amarillo obtenido y se le sacude con acetato de etilo. Se lava
10. la fase orgánica con solución helada de carbonato sódico y a continuación con solución saturada de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El residuo cristalino resultante se recristaliza en acetato de etilo / hexano, lo que
15. da cristales blancos de O-acetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, de punto de fusión 174° C.

De manera análoga pueden prepararse :

- O-propionil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en acetato de etilo /
20. hexano; punto de fusión, 183°-184° C;
- O-butilil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima; cristales blancos en etanol; punto de fusión, 155°-157° C;
- O-benzoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxami -
25. doxima: cristales blancos; puntos de fusión, 166° - 168° C, en etanol;
- O-nicotinoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en etanol; punto de fusión, 206-208°;



- O-cinamoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamido-
xima: cristales blancos en etanol; punto de fusión,
171-173° C;
- 5. - O-fenilacetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxa -
midoxima; cristales blancos en etanol; punto de
fusión, 138°-139° C;
- O-hidrocinamoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-car -
boxamidoxima: cristales blancos en etanol; punto
de fusión, 148°-149° C;
- 10. - O-ciclohexilcarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-
-5-carboxamidoxima; cristales blancos en éter
isopropílico; punto de fusión, 173°-174° C;
- O-(3-cloropropionil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-
-5-carboxamidoxima; cristales blancos en etanol-
15. -hexano; punto de fusión, 110°-112° C;
- O-isonicotinoil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-car -
boxamidoxima: cristales blancos en etanol; punto
de fusión, 173-174° C;
- O-(p-clorobenzoil)-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-
20. -carboxamidoxima; cristales blancos en etanol;
punto de fusión, 181°-182° C; y
- O-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,3-dimetil-4-nitro-
pirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en
etanol: punto de fusión, 198-200° C.
- 25. A partir de 1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamido-
doxima, se obtiene O-isonicotinoil-1-metil-4-nitropira-
zol-5-carboxamidoxima; cristales blancos en acetoni-
trilo; punto de fusión, 204°-205° C.

407828



2 1972

Ejemplo 7

- Se disuelven 9,9 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en una mezcla de 150 cc de tetrahidrofurano absoluto y 4,4 cc de piridina y se enfría la mezcla hasta 0°. A esta temperatura y agitando, se añade a gotas una solución de 5,4 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla por dos horas más. Luego se la vierte en 500 cc de agua helada y se sacude con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. Los cristales obtenidos se recrystalizan en tetrahidrofurano. Se obtiene O-etoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 212° C.

- De manera análoga pueden prepararse :
- O-butoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en tetrahidrofurano/hexano; punto de fusión, 133°-134° C;
 - 20. - O-isopropoxycarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en tetrahidrofurano; punto de fusión, 199-201° C;
 - O-isobutoxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en tetrahidrofurano; punto de fusión, 139-141° C;
 - 25. - O-(2-bromoetoxi)-carbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en tetrahidrofurano / hexano; punto de fusión, 164-165° C;

y

407³⁵828 21 OCT 1972



- O-aliloxicarbonil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima: cristales blancos en tetrahidrofurano; punto de fusión, 158°-160° C.

5. De manera análoga, a partir de 1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima se obtiene O-etoxicarbonil-1-metil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima, cristales blancos en tetrahidrofurano; punto de fusión, 154° - 155° C.

Ejemplo 8

10. Agitando, se añaden a gotas 44 g de aldehído acético a una suspensión, mantenida a 5° C, de 19,9 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima en 1000 cc de etanol. La temperatura sube hasta 20° C y la amidoxima entra en solución. Después de agitar la
15. mezcla por una hora más, a la temperatura del ambiente, se la mantiene en reflujo por una noche, se destila el disolvente y se cromatografía en 350 g de gel de sílice el residuo obtenido. Se recogen los eluatos uniformes de cloruro de metileno / metanol al 5%, se destila el
20. disolvente y los cristales resultantes se recristalizan en acetato de etilo/hexano. Se obtienen cristales amarillos de 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 100° C.
25. De manera análoga pueden prepararse :
- 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-propil-1,2,4-oxadiazol: cristales amarillos, de punto de fusión 86° C;
 - 4,5-dihidro-5-metil-3-(3-metil-4-nitro-1-propil-



21 OCT. 1972

pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol: cristales amarillos, de punto de fusión 67-68° C, en hexano;

y

5. - 3-(1-metil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol: cristales amarillos en cloruro de metileno/hexano; punto de fusión, 84° C.

Ejemplo 9

10. Se mantiene por una noche a 110° C de temperatura del baño de aceite una mezcla de 2 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima y 11 g de aldehído benzoico. Después del enfriamiento, se purifica en 500 g de gel de sílice la mezcla obtenida. Se recogen los eluatos uniformes del cloroformo, se destila el disolvente y el residuo cristalino resultante se re-
15. cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 119-120° C.

Ejemplo 10

20. Se agita por 12 horas a 100° C de temperatura del baño de aceite una mezcla de 16,0 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima y 50 cc de ciclohexanona y a continuación se destila en alto vacío el exceso de ciclohexanona. El residuo amarillo
25. obtenido se cromatografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se recogen los eluatos uniformes de cloruro de metileno/metanol al 2%, se destila el disolvente y el residuo cristalino resultante se recrystaliza en cloruro de metileno/hexano. Se obtie -

4077828



ner cristales amarillos de 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro[4,5]dec-2-eno, de punto de fusión 169-170° C.

Ejemplo 11

5. Se tratan con 50 cc de acetona 5,0 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima y se mantiene la mezcla durante 24 horas en un tubo cerrado, a 100° C, Después de destilar el exceso de disolvente, el residuo obtenido se trata con 70 cc de cloruro de metileno, se
10. hierve la mezcla por breve tiempo y se la exime por filtración de la porción insoluble. Después de destilar el disolvente, el residuo resultante se cromatografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se combinan las fracciones eluidas con cloruro de metileno/metanol al 5% y que son uniformes en el cromatograma de capa fina, se destila el disolvente y se
15. recristaliza en acetato de etilo/hexano el residuo obtenido. Se obtienen cristales amarillos de 3-(1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-il)-4,5-dihidro-5,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 131-132° C.
- 20.

Ejemplo 12

- Se disuelven en 50 cc de dimetilformamida absoluta 5 g de 1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxamidoxima. Se enfría la mezcla hasta -40° C y a esta
25. temperatura se le añaden 2,03 g de metilato sódico. Después de agitar por 15 minutos a dicha temperatura, se añaden a gotas 3,0 cc de éter clorodimetílico. Al cabo de 1/2 hora, se vierte la mezcla en agua con hielo y se sacude con cloroformo. Se lava la fase orgánica

407828



21 OCT 1972

- una vez con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente. El aceite que resulta se cromatografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice (tamaño granular, 0,05 - 0,02 mm) utilizando como eluyente tolueno/acetato de etilo (9:1). Se combinan las fracciones obtenidas y se evapora. El aceite residual cristaliza de n-hexano y luego es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo (40-45° C). Se obtienen cristales de color amarillo claro de
5. O-metoximetil-1,3-dimetil-4-nitropirazol-5-carboxa - midoxima, fundentes a 107-108° C.

Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacéuticas típicas que contienen los derivados pirazólicos proporcionados por este invento.

15. Ejemplo A

Un compuesto de la fórmula I (que a continuación se designa como "ingrediente activo") puede ser incorporado en cápsulas de la composición siguiente :

	Ingrediente activo	10 mg
20.	lactosa	155 mg
	Almidón de maiz	40 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Total	210 mg

25. Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora, se la devuelve a la mezcladora y se añade el talco. Después de mezclar bien entre sí, se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de tamaño nº 4.

407828



Ejemplo B

Un compuesto de la fórmula I (que a con -
tinuación se designa como "ingrediente activo") puede
ser incorporado en pastillas de la composición siguiente:

5.	Ingrediente activo	5,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Almidón de maíz	3,0 mg
	Estearato cálcico	<u>2,0 mg</u>
		110,0 mg

10. Se mezclan bien el ingrediente activo y los demás componentes, se comprime la mezcla en una máquina moldeadora de pastillas, formando trociscos de unos 2,5 cm de diámetro y 0,8 cm de espesor, y luego se desmenuzan éstos para formar un granulado (de 1,2 mm aproximadamente). El granulado resultante se comprime a con -
tinuación en pastillas de 110 mg.

Ejemplo C

Los compuestos de la fórmula I (designados a continuación como "ingrediente activo") pueden in -
corporarse en grageas de la composición siguiente :

20.

Núcleo

	Ingrediente activo	2 mg
	Manitol	88 mg
	Talco	5 mg
25.	Almidón de maíz	<u>15 mg</u>
	Peso del núcleo	110 mg

Masa de cobertura

90 % de azúcar	}	150 mg
5 % de almidón de arroz		
5 % de talco		

= 40 =

4 0 7 8 2 8

4 0 7 8 2 8



peso del núcleo	110 mg
peso de la gragea	<u>150 mg</u>
	<u>260 mg</u>
	=====

- Se mezcla el ingrediente activo con el manitol y se pasa la mezcla por un tamiz nº 5 (anchura de mallas 0,23 mm aproximadamente. Se hierve el almidón de maíz con agua, formando una pasta al 10%, y se tritura homogéneamente la mezcla de polvo con esta pasta. La masa ligeramente húmeda se granula por medio de un tamiz nº 3 (anchura de mallas, 1,0 mm aproximadamente). Luego se comprime el material en núcleos biconvexos de 150 mg de peso. Los núcleos tienen 8,0 mm aproximadamente de diámetro.

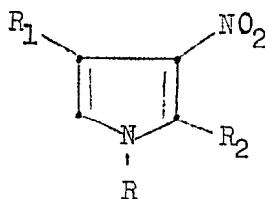
- Estos núcleos se recubren con azúcar siguiendo el procedimiento normal de cobertura con jarabe de azúcar, hasta un peso final de 300 mg.

= . =

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas num. 15404/71 del 22.10.71 y 13327/72 del 12.9.72.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados pirazólicos, de la fórmula general



(I)

25.





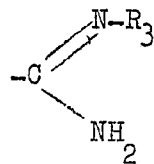
407828

en la que

5. R representa un grupo de alquilo inferior (que puede estar substituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o carboxilo) o un grupo de alquenilo inferior;

R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior o alcoxilo inferior; y

10. R₂ representa una agrupación de la fórmula



15. donde

20. R₃ representa un grupo de hidroxilo, alcaniloxilo inferior, alcoxicarboniloxilo inferior o alcoxilo inferior (el grupo de alcoxilo puede estar, facultativamente, substituido con halógeno o alcoxilo inferior) o un grupo de fenilcarboniloxilo, fenil-(alquilcarboniloxilo inferior), fenil-(alquenilcarboniloxilo inferior), piridil-(alquilcarboniloxilo inferior) o piridilcarboniloxilo

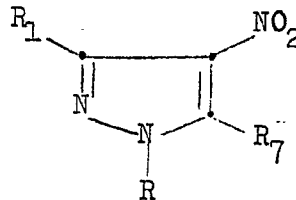
25. (los radicales fenílicos y los radicales piridílicos pueden, facultativamente, estar substituidos con alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno),



407828

caracterizado por hacerse reaccionar un nitro-pirazol de la fórmula general

5.



donde

R y R₁ tienen el mismo significado que en la fórmula I,

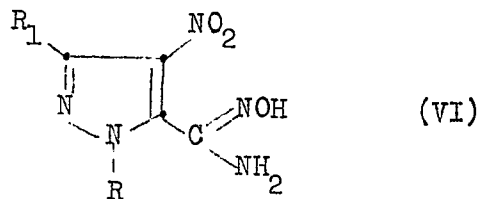
mientras que

10.

R₇ significa un grupo $-C\equiv N$, $-C(=NH)OR_6$, $-C(=NH)NH_2$ ó $-C(=S)NH_2$, y R₆ representa un grupo alquilo inferior,

con hidroxilamina, para formar una amidoxima de la fórmula general

15.



20.

en la que

R y R₁ tienen el mismo significado que en la fórmula I;

que opcionalmente, se hace reaccionar a su vez con un agente de alquilación inferior, un agente de acilación

25.

inferior o un éster alquílico inferior de ácido clorofórmico.





407828

2. Un procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado en una variante de su realización, por resolverse en los antípodas ópticos, si se desea una racemato de la fórmula general I obtenido según se ha descrito.
3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, en otra variante de su realización, porque comprende convertir un compuesto de la citada fórmula general I, obtenido según se ha descrito, en una sal.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción del nitro-pirazol con la hidroxilamina se efectúa a temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la masa reaccional.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que la reacción se efectúa a temperatura entre 40°C y 60°C.
6. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por convertirse opcionalmente la amidoxi- ma de fórmula VI en una sal de metal alcalino o alcali- notérreo antes de la reacción con un agente alquilan- te.
7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 6, caracterizado en que la reacción de la amidoxi- ma de la fórmula VI con un haluro de (alcoxilo inferior)- (alquilo inferior) se efectua a temperatura inferior a 0°C.





407828

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado en que la reacción se efectúa a temperatura entre -30°C y -50°C .

5. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que la reacción de la amidoxima de la fórmula VI con un acetal de un compuesto carbonílico de la fórmula VII, se verifica preferentemente con un acetal alquílico inferior.

10. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el acetal alquílico inferior es un acetal diotílico.

11. Un procedimiento para la preparación de derivados pirazólicos.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Octubre de 1972

p.a.

Firmado: JOSÉ L. MORA

