

FC. 14-V-75

414320



Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

414320

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME (I.A.) CORP.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue / RAHWAY /

N.J. 07065 - ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN PIRAZOL.

Prioridad: Patente canadiense n.º 141 470 del 5 de Mayo 1.972

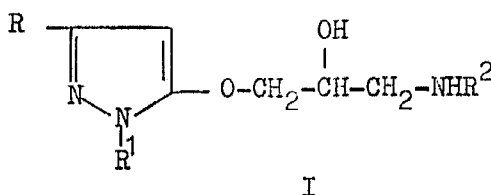
IN.-

414320



1           Esta invención se refiere a compuestos de 5-(3-amino  
sustituído-2-hidroxipropoxi)pirazol 1,3-disustituído, que  
presentan propiedades de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico.

5           Los nuevos compuestos de pirazol de esta invención  
tienen la estructura:



10

y sus sales farmacológicamente aceptables, donde R represen-  
ta hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , fenilo o bencilo;  
 $R^1$  representa cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo,  
15 fenilo sustituido donde el o los sustituyentes son iguales o  
diferentes y están seleccionados entre halógeno (especialmen-  
te cloro, bromo y flúor), alquilo  $C_{1-3}$  y alcoxi  $C_{1-3}$ ; y  $R^2$   
representa un alquilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, un  
hidroxialquilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada o un grupo  
20 alquinilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, fenil-alquilo  
 $C_{1-6}$  e indolil-alquilo  $C_{1-6}$ .

Las sales farmacológicamente aceptables adecuadas del  
producto I son sales de adición de ácidos derivadas de áci-  
dos inorgánicos, por ejemplo hidroccloruros, hidrobromuros,  
25 fosfatos o sulfatos o sales derivadas de ácidos orgánicos,  
por ejemplo oxalatos, lactatos, malatos, maleatos, formia-  
tos, acetatos, succinatos, tartratos, salicilatos, citratos,  
fenilacetatos, benzoatos, p-toluensulfonatos y otras sales  
como las que proporcionen productos relativamente insolubles  
que permiten una liberación lenta del material activo, por

30



1 ejemplo un 1,1-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato) y simila-  
res.

5 Los nuevos compuestos I, así como sus intermediarios  
que contienen un átomo de carbono asimétrico en la cadena  
propilénica, se obtienen como mezcla racémica que puede ser  
separada en isómeros ópticamente activos por métodos conoci-  
dos, por ejemplo formando una sal con un ácido ópticamente  
activo, muchos de los cuales son conocidos por los expertos  
en la técnica, tales como los ácidos ópticamente activos  
10 tartárico, mandélico, cólico, O,O-di-p-toluoiltartárico,  
O,O-dibenzoiltartárico u otros ácidos convencionalmente em-  
pleados para este fin.

El potencial de un producto como agente de bloqueo  
β-adrenérgico es evaluado convencionalmente por el protocolo  
15 que se emplea para determinar las propiedades de β-bloqueo  
de los nuevos compuestos de esta invención. El protocolo em-  
pleado consiste en la administración intravenosa de dosis  
graduales del compuesto seleccionado a ratas que después son  
atacadas con una dosis normalizada de isoproterenol, un pro-  
ducto conocido por ser β-estimulante.  
20

La aplicación clínica de los agentes de bloqueo β-adre-  
nérgico es muy conocida por los médicos. Los usos de los  
nuevos compuestos de esta invención comprenden el tratamien-  
to de la angina de pecho, de las arritmias cardiacas indu-  
cidas por la catecolamina y de la hipertensión, así como el  
25 control de la taquicardia que puede ser inducida por drogas  
(como el isoproterenol) o producida por estados fisiológi-  
cos. A la vista de la considerable cantidad de bibliografía  
que se ha acumulado relativa al uso de los agentes de blo-  
queo β-adrenérgico, los médicos emplearán los productos de  
30

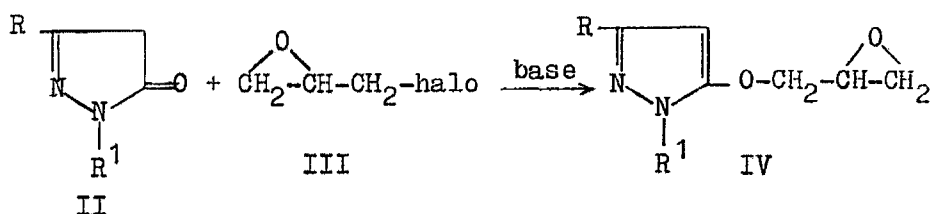


1 esta invención en cualquiera de las condiciones conocidas  
 en las que se necesita un  $\beta$ -bloqueante, como en el trata-  
 miento de la angina de pecho.

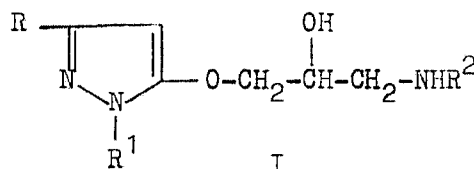
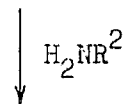
5 Los productos pueden ser transformados en preparados  
 farmacéuticos adecuados para la administración oral o paren-  
 teral, preferiblemente en forma de tabletas, soluciones,  
 suspensiones o emulsiones, utilizando técnicas y excipien-  
 tes, diluyentes, lubricantes y similares conocidos. Pueden  
 10 proporcionarse dosis unitarias de alrededor de 1 a 40 mg  
 para el ajuste sintomático de la dosis por el médico, según  
 la edad y el estado del paciente.

Los nuevos productos pirazólicos I de esta invención  
 pueden ser preparados ventajosamente mediante la síntesis  
 ilustrada esquemáticamente a continuación:

15



20



25

30 La 1,2-pirazolin-5-ona 1,3-disustituída (II) se trata  
 con epiclorhidrina o epibromhidrina (III) para dar el epóxi-

30

-414320



1 do (IV). La reacción es facilitada por la presencia de tra-  
zas de una base que sirve como catalizador, preferiblemente  
piperidina, hidrocloreuro de piperidina, piridina u otras ba-  
ses nitrogenadas heterocíclicas, seguido de agitación del pro-  
5 ducto crudo con un hidróxido metálico alcalino acuoso. Ideal-  
mente, la epihalohidrina se utiliza en exceso por sus propie-  
dades disolventes y la reacción transcurre a la temperatura  
ambiente o calentando hasta unos 125°C. El tratamiento del  
epóxido (IV) con la amina  $H_2NR^2$  proporciona el producto pi-  
10 razólico I deseado. Ventajosamente se emplea un exceso de la  
amina por sus propiedades disolventes, siendo adecuados de  
3 a 5 moles de la amina para dar muy buenos rendimientos del  
producto deseado. Esta etapa puede realizarse a una tempera-  
tura comprendida aproximadamente entre la ambiente y la de  
15 reflujo, aunque se prefiere calentar algo la mezcla de reac-  
ción.

Los siguientes ejemplos ilustran los productos repre-  
sentativos de esta invención, preparados por el procedimien-  
to antes descrito. Sin embargo, los ejemplos siguientes no  
20 deben considerarse como limitativos de la preparación de nin-  
gún compuesto particular al método descrito en los ejemplos,  
que se incluyen exclusivamente para ilustrar la mejor forma  
actualmente conocida por los solicitantes para la prepara-  
ción de los nuevos productos pirazólicos de esta invención.

EJEMPLO 1

25 Metanolato de dihidrocloreuro de 5-(3-terc-butilamino-2-hi-  
droxipropoxi)-3-metil-1-fenilpirazol

Una mezcla de 5,22 g (30 milimoles) de 3-metil-1-fenil-  
1,2-pirazolin-5-ona, 16,6 g (180 milimoles) de epiclorhidri-  
30 na y dos gotas de piperidina se calienta a 110°C durante

- 6 - 414320



1 1,5 horas. La mezcla se evapora a vacío, se disuelve en ben-  
ceno y se evapora de nuevo a sequedad. El producto oleoso  
resultante se sacude durante media hora con 45 ml de solu-  
ción de hidróxido sódico al 33 %. La mezcla se extrae con  
5 cloroformo y los extractos clorofórmicos se lavan con agua  
y evaporan a sequedad. El residuo se disuelve en cloroformo  
y se cromatografía sobre gel de sílice para dar 2,6 g de  
5-(2,3-epoxipropoxi)-3-metil-1-fenilpirazol. El epóxido  
crudo se calienta a reflujo durante la noche con 12 ml de  
10 terc-butilamina y se evapora a sequedad. El residuo se di-  
suelve en benceno, se extrae con HCl 2 N y la solución ácida  
acuosa se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza va-  
rias veces de una mezcla de metanol y acetato de etilo para  
dar 1,98 g de metanolato de dihidrocloruro de 5-(3-terc-  
15 butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-metil-1-fenilpirazol, p.f.  
195-197,5°C.

Análisis para  $C_{17}H_{25}O_2N_3 \cdot 2HCl \cdot CH_3OH$ :

Calculado: N, 10,29; Cl, 17,38;

Encontrado: N, 9,82; Cl, 17,07

20

EJEMPLO 2

5-(3-Isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-1-fenilpirazol

25

Sustituyendo la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona  
y la terc-butilamina empleadas en el Ejemplo 1 por cantida-  
des equivalentes de 3-etil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona e  
isopropilamina, respectivamente y siguiendo sustancialmente  
el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 5-(3-  
isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-1-fenilpirazol.

30

EJEMPLO 3

5-(3-Isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-etoxi-1-fenilpirazol

Sustituyendo la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona

- 7 414320



1 y la terc-butilamina empleadas en el Ejemplo 1 por cantida-  
des equivalentes de 3-etoxi-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona e  
isopropilamina, respectivamente y siguiendo sustancialmente  
el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 5-(3-  
5 isopropilamino-2-hidroxiopoxi)-3-etoxi-1-fenilpirazol.

EJEMPLO 4

5-[3-(2,2-Dimetilpropilamino)-2-hidroxiopoxi]-3-etoxi-1-  
fenilpirazol

10 Sustituyendo la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona  
y la terc-butilamina empleadas en el Ejemplo 1 por cantida-  
des equivalentes de 3-etoxi-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona y  
2,2-dimetilpropilamina, respectivamente y siguiendo sustan-  
cialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ob-  
tiene 5-[3-(2,2-dimetilpropilamino)-2-hidroxiopoxi]-3-eto-  
15 xi-1-fenilpirazol.

EJEMPLO 5

5-[3-(1,1-dimetilpropargilamino)-2-hidroxiopoxi]-3-etoxi-  
1-fenilpirazol

20 Sustituyendo la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona  
y la terc-butilamina empleadas en el Ejemplo 1 por cantida-  
des equivalentes de 3-etoxi-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona y  
1,1-dimetilpropargilamina, respectivamente y siguiendo sus-  
tancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se  
obtiene 5-[3-(1,1-dimetilpropargilamino)-2-hidroxiopoxi]-  
25 3-etoxi-1-fenilpirazol.

EJEMPLO 6

5-[3-(1,1-Dimetil-2-hidroxi-etilamino)-2-hidroxiopoxi]-3-  
etil-1-fenilpirazol

30 Sustituyendo la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona y  
la terc-butilamina empleadas en el Ejemplo 1 por cantidades

414320



1 equivalentes de 3-etil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona y 1,1-  
dimetil-2-hidroxietilamina, respectivamente y siguiendo sus-  
tancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se  
obtiene 5-[3-(1,1-dimetil-2-hidroxietilamino)-2-hidroxipro-  
5 poxi]-3-etil-1-fenilpirazol.

EJEMPLO 7

5-(3-terc-Butilamino-2-hidroxipropoxi)-3-bencil-1-fenilpira-  
zol

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a  
excepción de que la 3-metil-1-fenil-1,2-pirazolin-5-ona se  
sustituye por una cantidad equivalente de 3-bencil-1-fenil-  
1,2-pirazolin-5-ona, se obtiene 5-(3-terc-butilamino-2-hi-  
droxipropoxi)-3-bencil-1-fenilpirazol.

15 Los productos identificados en la siguiente tabla se  
preparan sustancialmente por el mismo método indicado en el  
Ejemplo 1, empleando las sustancias reaccionantes identifi-  
cadas.

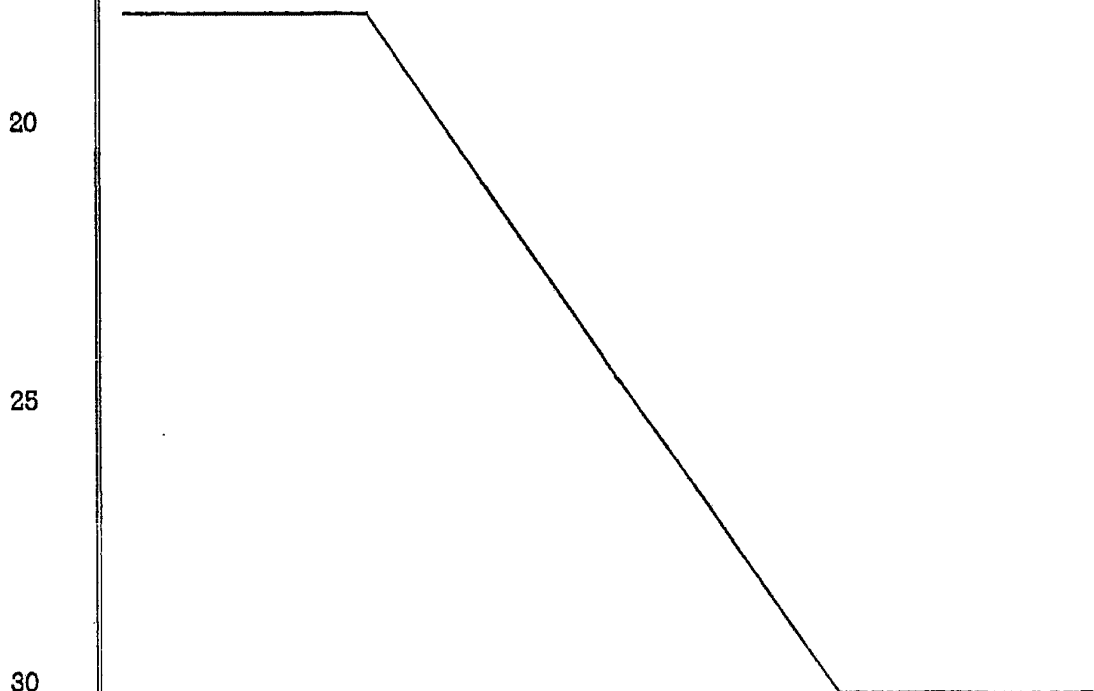
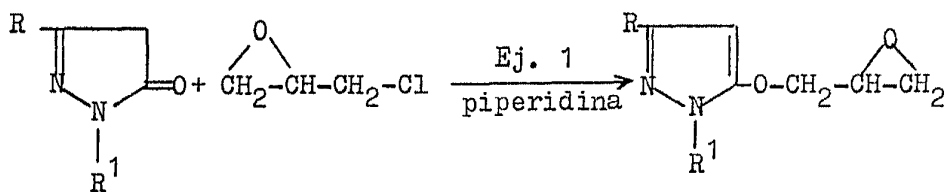




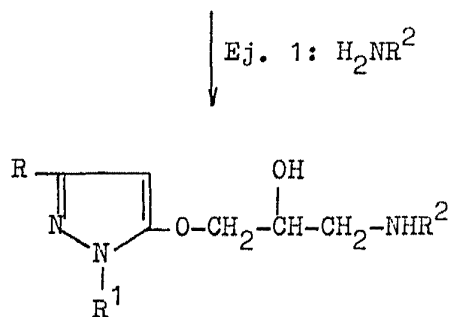
TABLA I

1

5



10



15

Ej. nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
8	metilo	ciclohexilo	terc-butilo	
9	metilo	bencilo	terc-butilo	
10	metilo	p-clorofenilo	terc-butilo	
11	metilo	p-metoxifenilo	terc-butilo	
20	12	metilo	2-cloro-4-metoxifenilo	terc-butilo
	13	n-propilo	fenilo	terc-butilo
	14	isopropilo	fenilo	1-metil-2-fenetilo
	15	n-propoxi	fenilo	1-metil-2-fenetilo
	16	isopropoxi	fenilo	terc-butilo
25	17	fenilo	fenilo	1-metil-2-(3-indolil)etilo
	18	2-fenetilo	fenilo	terc-butilo
	19	H	fenilo	terc-butilo
	20	metilo	fenilo	1,1-dimetil-2-fenetilo
30	21	metilo	fenilo	1,1-dimetil-2-(3-indolil)etilo



1

TABLA I (continuación)

<u>Ej. nº</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>
22	metilo	fenilo	2,2-dimetil-2-(3-indolil)etilo

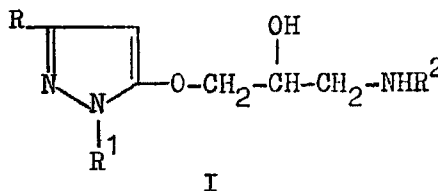
5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

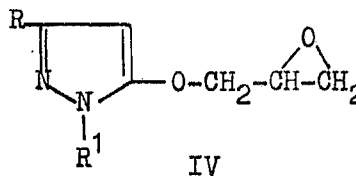
1. Un procedimiento para la preparación de un pirazol de estructura:

10



15

donde se hace reaccionar un epóxido de estructura



20

con una amina de estructura  $H_2NR^2$ , donde en cada una de las estructuras anteriores R está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , fenilo y bencilo;  $R^1$  está seleccionado entre el grupo formado por cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo, fenilo mono-sustituído o disustituído donde el sustituyente es cloro, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o mezclas de los mismos y  $R^2$  está seleccionado entre alquilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, alquinilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, fenilalquilo

25

30  
*[Handwritten signature]*



1 C<sub>1-6</sub> e indolil-alquilo C<sub>1-6</sub>; y, si se desea, formar una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde se hace reaccionar 5-(2,3-epoxipropoxi)-3-metil-1-fenilpirazol con terc-butilamina para dar 5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-  
5 propoxi)-3-metil-1-fenilpirazol.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> de cadena lineal o ramificada.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN PIRAZOL.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

20

25

30