

F.C. 13-I-76

P.- 57.482



PD-1504a  
Rehecha I

426358

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. CO7D // A.61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PARKE, DAVIS & COMPANYY

entidad norteamericana

establecida en Joseph Campau at the River, Detroit,  
Michigan 48232, Estados Unidos de  
América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS  
DE PIRAZOLODIAZOCINA"  
(Clase Internacional CO7d)

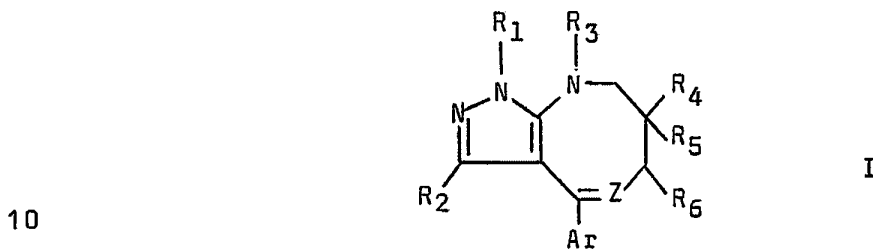
5.11.75

426358



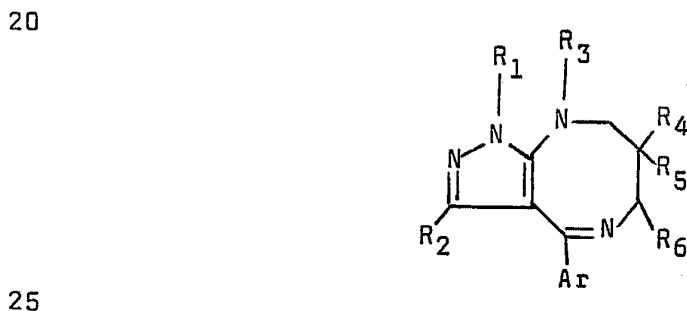
-3 D10

5 La presente invención se refiere a nuevos com-  
puestos de nitrógeno heterocíclicos que son útiles como  
agentes farmacológicos y a métodos para su producción.  
Más particularmente, la invención se refiere a nuevos  
compuestos de pirazolodiazocina que tienen la fórmula



15 y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;  
donde  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es nitro, metilo o etilo,  
 $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno o alcoholo inferior,  $R_6$  es hi-  
drógeno o metilo, y Ar representa fenilo, halofenilo,  
tolilo, metoxifenilo,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolilo, 3,4-dicloro-  
rofenilo, ciclohexilo, 2-tienilo ó 2-piridilo.

20 De acuerdo con la invención, se producen com-  
puestos de pirazolodiazocina que tienen la fórmula

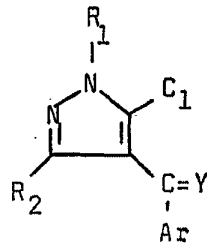


426358



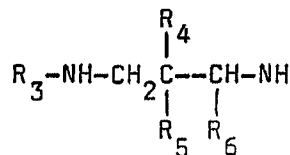
y sales de los mismos haciendo reaccionar un compuesto de pirazol que tiene la fórmula

5



con un compuesto de diamina que tiene la fórmula

10



15

en las cuales cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y Ar tiene el mismo significado que se ha dado arriba; e Y representa un átomo de oxígeno unido por un enlace doble (=O) o un grupo imino (=NH). La reacción se lleva a cabo óptimamente en un medio disolvente, el cual es preferiblemente un exceso de la sustancia reaccionante de diamina. Otros disolventes y mezclas de disolventes que se pueden emplear incluyen amidas terciarias, tales como 1-metil-2-pirrolidinona (la cual es preferida), dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y hexametilfosforamida (la cual es también preferida); hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; y glicoles, tales como etilen

20

25

426358



glicol y propilenglicol. La temperatura y la duración de la reacción pueden hacerse variar dentro de un amplio intervalo, la temperatura desde aproximadamente 80 a aproximadamente 200°C, y la duración desde 2 a 36 horas. La reacción se lleva a cabo del modo más conveniente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción (135 a 175°C), y a tal temperatura es esencialmente completa al cabo de un período de tiempo comprendido entre 6 y 20 horas. Si bien pueden emplearse cantidades equivalentes de las sustancias reaccionantes, los resultados óptimos se obtienen utilizando un exceso de la sustancia reaccionante de diamina.

Los diversos productos de pirazolodiazocina de las reacciones arriba descritas se pueden aislar directamente en forma de base libre o en la forma de una sal de adición de ácido, mediante un ajuste apropiado del pH según se desee. Los diversos materiales de partida y los compuestos intermedios requeridos para llevar a cabo las reacciones descritas en lo que antecede, se preparan como se describe en detalle más adelante en esta memoria.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de base libre que tiene la fórmula I arriba indicada o en la forma de una sal de adición de ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman como

426358



ya se ha indicado arriba o por reacción de la base libre con cualquiera de entre un cierto número de ácidos inorgánicos y orgánicos, con inclusión de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, tartárico, succínico, glucónico, ascórbico, sulfámico, oxálico, pamoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, benzenosulfónico, y ácidos afines. Los compuestos de pirazolidiazocina en forma de base libre y sus sales pueden diferir algo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero son por lo demás equivalentes para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma anhidra, así como en formas solvatadas, con inclusión de la forma hidratada. Por regla general, las formas hidratadas y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables son equivalentes a las formas anhidras o no solvatadas para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención son compuestos químicos nuevos que son útiles como productos químicos intermedios y como agentes farmacológicos. El empleo de algunos de los presentes compuestos como sustancias intermedias para la preparación de otros compuestos de la invención se ha descrito ya en lo que antecede. Como



426358

agentes farmacológicos, los compuestos de la invención exhiben una actividad antidepresiva que puede demostrarse y determinarse cuantitativamente en un ensayo farmacológico que mide la aptitud de un compuesto de ensayo para potenciar el conocido efecto estimulante psíquico de la metanfetamina. Este ensayo se realiza como sigue:

Se privan de alimento y agua ratas albinas macho durante 20 horas antes del ensayo. Llegado el momento del ensayo, se les administra el compuesto a ensayar por la vía intraperitoneal, recibiendo cada grupo separado de ocho ratas una dosis de 10, 5, ó 2,5 mg/kg (base). Inmediatamente después de la administración, se introducen las ratas en jaulas individuales de metabolismo sin alimento ni agua durante un período de espera; para la mitad de las ratas correspondientes a cada nivel de dosificación, el período de espera es de 15 minutos, y para la otra mitad, de dos horas. Después del período de espera, todas las ratas reciben una inyección intraperitoneal de 0,75 mg/kg de metanfetamina (base), y posteriormente, 20 minutos más tarde, se les da acceso a una preparación de leche en un tubo graduado y calibrado. La preparación consiste en una parte de leche condensada edulcorada y dos partes de agua. Se registra la ingestión total de leche de cada animal al cabo de 30 minutos, una hora, 90 minutos y dos horas, y se compara con

426358



5 la correspondiente a animales testigo a los que se ha administrado únicamente metanfetamina. El total ingerido al cabo de dos horas se considera la cantidad crítica, y es ésta la que se utiliza para la determinación de la actividad.

10 Se considera que un compuesto de ensayo es un agente antidepresivo activo en este ensayo si demuestra una potenciación importante de la metanfetamina, es decir, una inhibición mejorada de la ingestión de leche, a una dosis de 10 mg/kg (base) o inferior en cualquiera de los dos grupos de ratas ensayados para cada nivel de dosificación. Los agentes antidepresivos fuertemente ac 15 tivos se pueden diferenciar además si muestran una meju ra aumentada de la inhibición de la ingestión de leche en el grupo de animales de ensayo que están sometidos al período de espera de dos horas entre las inyecciones del compuesto de ensayo y la metanfetamina. Así, como en este ensayo las ratas a las que se ha administrado solamente metanfetamina consumen como promedio 4,2 ml 20 de leche (por cada 100 g de peso corpóreo), se considera que un compuesto de ensayo es activo si a una dosis de 10 mg/kg (base) o inferior conduce a una ingestión de 3,5 ml o menos en aquellas ratas a las que se ha administrado metanfetamina 15 minutos después de la in 25 yec ción del compuesto; y se considera como más intensa

426358

-30-



5 mente activo si al mismo nivel de dosificación conduce a una ingestión todavía menor de leche en aquellos animales a los que se ha administrado metanfetamina al cabo de un período de espera de dos horas. Utilizando el procedimiento de ensayo que antecede, ha sido posible demostrar la actividad de los agentes antidepresivos conocidos clínicamente útiles, amitriptilina e imipramina, confirmándose así la validez de este ensayo para la determinación de la actividad antidepresiva.

10 Los resultados obtenidos en este ensayo para algunos compuestos representativos de la presente invención se muestran en la tabla que sigue, en la que los compuestos se identifican por referencia a los ejemplos que siguen. En esta tabla, las cantidades de ingestión de leche, en ml por 100 g de peso corpóreo, se dan para 15 ambos grupos de ratas al nivel de dosificación indicado, esto es, para el grupo de ratas que ha recibido la dosis de metanfetamina 15 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, y para el grupo que ha recibido la 20 dosis de metanfetamina después de un período de espera de dos horas. Se ve en la tabla que cierto número de los presentes compuestos se administraron a dosis apreciablemente menores que 2,5 mg/kg (base) y exhibieron actividad a estos niveles de dosificación inferiores.

25

5.11.75

426358



-3 ul

ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA

Compuesto	Dosis mg/kg. (base)	Ingestión de leche, ml/100 g, después de un período de espera de	
		15 minutos	2 horas
Ejemplo 1	10	0,2	0,00
	5	0,3	0,8
	2,5	0,7	0,7
	1,25	0,6	0,6
	0,625	0,7	0,9
	0,312	0,9	1,2
Ejemplo 2(e)	10	0,4	0,0
	5	0,2	0,2
	2,5	0,9	0,0
	1,25	0,8	0,1
	0,625	0,3	0,2
	0,312	1,3	0,2
Ejemplo 2(f)	10	0,9	0,1
	5	1,1	0,3
	2,5	1,4	0,2
	1,25	0,0	0,0
	0,625	0,2	0,9
	0,312	0,6	0,6
Ejemplo 2(j)	10	0,6	0,2
	5	0,1	0,8
	2,5	0,2	0,0
	1,25	0,1	0,1
	0,625	1,2	0,6
	0,312	0,4	0,5
Ejemplo 6	5	0,1	0,7
	2,5	0,1	0,0
	1,25	0,0	0,0
	0,625	0,0	0,0
	0,312	0,0	0,0
	0,156	0,2	0,0
Imipramina	10	0,0	0,0
	5	0,5	0,1
	2,5	3,3	2,2

426358

30



5 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral. Dichos compuestos pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido y hacerse asequibles en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas.

10 La invención se ilustra por medio de los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

15 Una mezcla de 23,5 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 50 ml de 1,3-propanodiamina se agita y se calienta a reflujajo durante 20 horas, evaporándose luego a presión reducida. El residuo se disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución se lava con éter. La solución ácida se alcaliniza con hidróxido de sodio acuoso al 50%, y se extrae después con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora a presión reducida para dar 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-fenil-1H-pirazolo [3,4-b] [1,5]-diazocina en forma de un sólido por trituración con éter de petróleo; p.f. 121 a 124°C, después de cristalización en acetona.

25 Ejemplo 2

426358



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior, se obtienen las 4-arilpirazolo  $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ diazocinas siguientes, por medio de las reacciones que se indican a continuación.

- 5 a) A partir de la reacción de 20 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol  $\overline{[5]}$ . Org. Chem. 36, 2544 (1971)  $\overline{[7]}$  y 30 ml de 1,3-butanodiamina, se obtiene 6,7,8,9-tetrahidro-1,3,6-trimetil-4-fenil-1H-pirazolo  $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ diazocina; p.f. 108 a 110°C después de  
10 cristalización en éter.
- b) A partir de la reacción de 12 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol  $\overline{[5]}$ . Org. Chem. 36, 2544 (1971)  $\overline{[7]}$  y 20 ml de 2-isopropil-1,3-propanodiamina, se  
15 obtiene 6,7,8,9-tetrahidro-7-isopropil-1,3-dimetil-4-fenil-1H-pirazolo  $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ diazocina; p.f. 162 a 164°C después de cristalización en éter.
- c) A partir de la reacción de 12 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol  $\overline{[5]}$ . Org. Chem. 36, 2544 (1971)  $\overline{[7]}$  y 15 g de 2-etil-1,3-propanodiamina, se obtiene  
20 7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-fenil-1H-pirazolo  $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ diazocina; p.f. 166-167°C, después de cristalización en éter.
- d) A partir de la reacción de 12 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-dimetilpirazol  $\overline{[5]}$ . Org. Chem. 36, 2544  
25 (1971)  $\overline{[7]}$  y 15 g de 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina (C.A.

426358



51, 5087a), se obtiene 6,7,8,9-tetrahidro-1,3,7,7-tetra-  
metil-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina; p.f.  
182-183°C, después de cristalización en éter.

5 e) A partir de la reacción de 13,5 g de 5-  
-cloro-4-(m-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol [J. Org.  
Chem. 36, 2544 (1971)] y 15 ml de 1,3-butanodiamina,  
se obtiene 4-(m-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3,6-  
trimetil-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 131 a  
134°C después de cristalización en éter-éter de petró-  
10 leo.

f) A partir de la reacción de 13 g de 5-clo-  
ro-4-(m-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem.  
36, 2544 (1971)] y 25 ml de 1,3-propanodiamina, se ob-  
tiene 4-(m-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-  
15 -1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina como el hemi-hidrato  
después de cristalización en éter-éter de petróleo; p.f.  
112 a 115°C.

g) A partir de la reacción de 16 g de 4-(m-  
-bromofenzoil)-5-cloro-1,3-dimetilpirazol y 30 ml de  
20 1,3-propanodiamina, se obtiene 4-(m-bromofenil)-6,7,8,9-  
-tetrahidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazoci-  
na; p.f. 173 a 175°C, después de cristalización en ace-  
tona.

h) A partir de la reacción de 12 g de 4-(m-  
25 bromobenzoil)-5-cloro-3-etil-1-metilpirazol y 15 ml de

426358



- 1,3-propanodiamina, se obtiene la base libre 4-(m-bromo  
fenil)-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-1H-pirazolo  
 $\overline{3,4-b/1,5}$ diazocina. La base libre se disuelve en ace  
tona, y se añade 1 equivalente de cloruro de hidrógeno .  
5 al 20% en 2-propanol. El sólido que precipita se aísla  
por filtración y se seca. Se trata de la sal monoclorhi  
drato de 4-(m-bromofenil)-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-1-  
-metil-1H-pirazolo $\overline{3,4-b/1,5}$ diazocina; p.f. 288 a  
290°C.
- 10 i) A partir de la reacción de 13 g de 5-cloro-  
-1,3-dimetil-4-(m-toluil)pirazol  $\overline{5}$ . Org. Chem. 36, 2544  
(1971)  $\overline{7}$  y 35 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 6,7,  
8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-(m-tolil)-1H-pirazolo $\overline{3,4-b/1,5}$   
 $\overline{1,5}$ diazocina; p.f. 146 a 148°C después de cristaliza-  
15 ción en acetona.
- j) A partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-  
-4-(p-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol  $\overline{5}$ . Org. Chem. 36,  
2544 (1971)  $\overline{7}$  y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene  
4-(p-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-1H-pira  
20 zolo $\overline{3,4-b/1,5}$ diazocina; p.f. 151-153°C después de  
cristalización en éter-éter de petróleo.
- k) A partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-  
-4-(p-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol y 30 ml de 1,3-  
-propanodiamina, se obtiene 4-(p-clorofenil)-1-etil-6,7,  
25 8,9-tetrahidro-3-metil-1H-pirazolo $\overline{3,4-b/1,5}$ diazocina

426358



5 en forma de un aceite. Para su purificación, la base libre aceitosa se disuelve en éter, se pasa la solución a través de una columna de silicato de magnesio ac tivado (Florisil) y se evapora el producto eluido. El residuo se disuelve en acetona y la solución se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol para precipitar la sal diclorhidrato de 4-(p-clorofenil)-1-etil-6,7,8,9-tetrahidro-3-metil-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina, la cual se recoge; p.f. 250°C (desc.).

10 1) A partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-4-(p-clorobenzoil)-3-etil-1-metilpirazol y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene la base libre 4-(p-clorofenil)-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina. Para su purificación, la base li- bre se disuelve en tetrahidrofurano, se hace pasar la so- lución a través de una columna de silicato de magnesio activado (Florisil) y se evapora el producto eluido. La base libre purificada tiene un intervalo de punto de fu- sión de 70 a 75°C.

20 m) A partir de la reacción de 12 g de 5-cloro-4-(3,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene la base libre 4-(3,4-di clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina. Para su purificación, la base li-

426358



bre se disuelve en 20 ml de acetona y se añade un equivalente de cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol para precipitar la sal monohidrato, la cual se obtiene como un monohidrato; p.f. 255°C (desc.).

5 n) A partir de la reacción de 18 g de 5-cloro-1,3-dimetil-4-(2-tenoil)pirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-(2-tienil)-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 185-186°C después de cristalización en acetona.

10 o) A partir de la reacción de 12 g de 5-cloro-1,3-dimetil-4-picolinoilpirazol y 20 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-(2-piridil)-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 198 a 200°C después de cristalización en cloroformo-éter.

15 p) A partir de la reacción de 12 g de 5-cloro-4-(ciclohexanocarbonil)-1,3-dimetilpirazol y 20 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 4-ciclohexil-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 162-163°C después de cristalización en éter.

20 q) A partir de la reacción de 18 g de 5-cloro-1-etil-3-metil-4-(2-tenoil)pirazol y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 1-etil-6,7,8,9-tetrahidro-3-metil-4-(2-tienil)-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 168 a 170°C, después de cristalización en ciclohexano.

426358

-356



xano.

Ejemplo 3

5 Una mezcla de 20 g de 4-benzoil-5-cloro-1,3-  
-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)], 15  
ml de N-metil-1,3-propanodiamina y 20 ml de hexametil  
fosforamida se calienta a 165°C durante 20 horas, se  
enfria y se vierte en 350 ml de amoníaco acuoso diluido  
enfriado con hielo. La mezcla se extrae con éter y el  
10 extracto etéreo se extrae a su vez con 200 ml de ácido  
clorhídrico 1N. El extracto acuoso ácido se alcaliniza  
con hidróxido de sodio acuoso concentrado y se extrae  
con diclorometano. El extracto de diclorometano se eva-  
pora a presión reducida y el residuo se disuelve en  
15 éter. La solución etérea se hace pasar a través de una  
columna de silicato de magnesio activado (Florisol) y  
el producto eluido se evapora para dar 6,7,8,9-tetra  
hidro-1,3,9-trimetil-4-fenil-1H-pirazolo [3,4-b/1,5/]-  
-diazocina. Esta base libre se disuelve en tetrahidro  
20 furano y se añaden a la solución dos equivalentes de  
cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol. El producto,  
diclorhidrato de 6,7,8,9-tetrahidro-1,3,9-trimetil-4-  
-fenil-1H-pirazolo [3,4-b/1,5/]diazocina, se recoge por  
filtración y se seca; p.f. 200°C (desc.).

25 Ejemplo 4

426358



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se obtienen los siguientes compuestos de 4-arilpirazolo[3,4-b][1,5]diazocina por medio de las reacciones que se indican a continuación:

- 5 a) A partir de la reacción de 13,5 g de 5-cloro-4-(m-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 12 g de 2-isopropil-1,3-propanodiamina en 40 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se obtiene 4-(m-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-7-isopropil-
- 10 -1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 154-155°C, después de cristalización en éter.
- b) A partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-4-(m-fluorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 15 ml de N-metil-1,3-propanodiamina
- 15 en 20 ml de hexametilfosforamida, se obtiene 4-(m-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3,9-trimetil-1H-pirazolo [3,4-b][1,5]diazocina; la sal diclorhidrato, obtenida por el procedimiento del Ejemplo 3, funde a 172-174°C.

20 Ejemplo 5

Una mezcla de 3,5 g de 4-benzoil-5-cloro-1-metil-3-nitropirazol y 12 ml de 1,3-propanodiamina se agita y se calienta a reflujo durante 8 horas, después de lo cual se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 100 ml de ácido clorhídrico 1N y la solución

25 se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado. El preci

426358



pitado resultante de 6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-3-nitro-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina se recoge por filtración y se cristaliza en metanol; p.f. 263 a 265°C.

Ejemplo 6

5

Una mezcla de 30 g de 5-cloro-1,3-dimetil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 45 ml de 1,3-propanodiamina se calienta a reflujo durante 16 horas y se evapora luego a presión reducida. El residuo se disuelve en un exceso de ácido clorhídrico 1N y la solución se lava con éter. La solución acuosa ácida se alcaliniza con amoníaco acuoso con centrado y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca y se evapora a presión reducida para dar 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolil)-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina; p.f. 146-147°C después de cristalización en acetona-ciclohexano. Cuando se cristaliza en acetonitrilo, esta misma base funde a 151-153°C. Para obtener el monoclórhidrato correspondiente, la base libre se disuelve en acetona y se trata con un equivalente de cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol. El producto que se separa, monoclórhidrato de 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolil)-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina, se recoge por filtración y se seca; p.f. 291-293°C. Para obtener la sal ma-

10

15

20

25

426358



leato, se mezcla una solución de la base libre en aceto  
nitrilo con una solución de un equivalente de ácido  
maleico en acetonitrilo. La mezcla resultante se diluye  
con éter y se enfría a una temperatura comprendida en-  
5 tre 0 y 5°C. El producto que se separa, monomaleato de  
6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolu-  
lil)-1H-pirazolo/3,4-b/1,5diazocina, se recoge por  
filtración, se lava con éter, y se seca.

Ejemplo 7

10

Utilizando el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 6, se obtienen los siguientes compuestos de 4-  
-arilpirazolo/3,4-b/1,5diazocina por medio de las reac-  
ciones que se indican a continuación:

15

a) A partir de la reacción de 23,7 g de 5-clo-  
ro-1-etil-3-metil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-toluil) pira-  
zol y 50 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 1-etil-  
-6,7,8,9-tetrahidro-3-metil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-to-  
lil)-1H-pirazolo/3,4-b/1,5diazocina; p. f. 111 a 113°C,  
después de cristalización en éter de petróleo.

20

b) A partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-  
-3-etil-1-metil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol  
y 30 ml de 1,3-propanodiamina, se obtiene 3-etil-6,7,8,9-  
-tetrahidro-1-metil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolil)-1H-  
-pirazolo/3,4-b/1,5diazocina en forma de monohidrato;  
25 p. f. 112 a 114°C, después de cristalización en acetoni

426358



trilo acuoso. La sal monoclorhidrato, preparada siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, funde a 285°C.

Ejemplo 8

5 Una mezcla de 9 g de 5-cloro-4-(m-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol (J. Org. Chem. 36, 2544 (1971))7 y 20 ml de 1,3-propanodiamina se calienta a reflujo durante 6,5 horas, se enfría, se diluye con 200 ml de agua y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava con agua, se seca y se evapora para dar 4-  
10 -(m-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-1H-pirazolozolo[3,4-b]/[1,5]diazocina; p.f. 156 a 159°C, después de cristalización en acetona. La sal monoclorhidrato se prepara añadiendo un equivalente de una solución de cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol a una solución de  
15 la base libre en acetona seguido por dilución con tetrahidrofurano; la sal precipitada funde a 305°C (desc.). La sal monoformiato se prepara disolviendo 1 g de la base libre en 5 ml de ácido fórmico al 90% y evaporando la  
20 solución; p.f. 168 a 170°C, después de cristalización en metanol-acetona.

Ejemplo 9

Una solución de 27 g de 5-cloro-4-(o-clorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol (J. Org. Chem. 36, 2544 (1971))7 y 15 g de 1,3-propanodiamina en 40 ml de N-me

426358



5 til-2-pirrolidinona se agita y se calienta a 140-150°C durante 18 horas, después de lo cual se enfría y se vierte en 400 ml de amoníaco acuoso diluido frío. El aceite resultante se separa, se disuelve en 200 ml de  
10 ácido clorhídrico 1N y la solución se lava con éter. La solución acuosa ácida se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava con agua, se seca y se evapora para dar 4-(o-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dime-  
15 til-1H-pirazolo[3,4-b]/[1,5]diazocina; p.f. 164 a 166°C después de cristalización en éter.

Ejemplo 10

15 Una mezcla de 18 g de 5-cloro-1,3-dimetil-4-(p-metoxibenzimidazol)pirazol [J. Org. Chem. 36, 2544 (1971)] y 30 ml de 1,3-propanodiamina se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas, después de lo cual se evapora a presión reducida. El residuo se agita con amoníaco acuoso diluido y la mezcla se extrae con benceno. La solución bencénica se extrae con 200 ml de ácido clorhídrico 1N. La solución acuosa ácida se alcaliniza con hidróxido de sodio acuoso concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava con agua, se seca y se evapora a presión reducida para  
20 dar 6,7,8,9-tetrahidro-4-(p-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]/[1,5]diazocina en forma de hemihidrato;  
25

426358



p.f. 120 a 122°C, después de cristalización en éter. Para obtener la sal citrato, se mezclan soluciones de cantidades equivalentes de la base libre y de ácido cítrico en acetona, y se recoge la sal citrato que se separa.

5

Ejemplo 11

Una mezcla de 25 g de 5-cloro-1,3-dimetil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-p-toluil)pirazol y 50 ml de 1,3-propanodiamina se calienta a reflujo durante 20 horas, después de lo cual se evapora a presión reducida para dar un residuo de 6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dimetil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-p-tolil)-1H-pirazolo[3,4-b][1,5]diazocina, que se lava cuidadosamente con agua y se seca; p.f. 70°C, después de cristalización en 2,2,4-trimetilpentano. La base libre se disuelve en acetona y la solución se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno al 20% en 2-propanol para precipitar la sal diclorhidrato; p.f. 320-321°C. La sal bromhidrato se obtiene por disolución de la base libre en éter y adición de una solución alcohólica de un equivalente de bromuro de hidrógeno anhidro.

10

15

20

MATERIALES DE PARTIDA

Los diversos materiales de partida empleados en los Ejemplos que anteceden y los compuestos intermedios requeridos para su preparación, o bien son materiales conocidos o son sustancias nuevas que se pueden ob-

25



426358

tener por los métodos que se describen a continuación:

A. 1,8-PROPANODIAMINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 2

(1) 2-Etil-1,3-propanodiamina

5 A una solución de 46,5 g de etilmalononitrilo (C.A. 65, 5481e) en 250 ml de tolueno se añaden 13 ml de trietilamina y 13 g de cobalto Raney, y la mezcla se agita con hidrógeno a  $140,6 \text{ kg/cm}^2$  a  $125^\circ\text{C}$  hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado se destila a presión reducida. Se desecha el material que hierve hasta  $80^\circ\text{C}$  a 8 mm, y se utiliza la 2-etil-1,3-propanodiamina residual como tal, sin purificación ulterior.

10

(2) 2-Isopropil-1,3-propanodiamina

15 Se obtiene por el método de A(1) por hidrogenación de 108 g de isopropilmalononitrilo (C.A. 49, 5295c) disueltos en 700 ml de tolueno, en presencia de 40 ml de trietilamina y 40 g de cobalto Raney; se purifica por destilación a presión reducida; p.eb.  $90$  a  $100^\circ\text{C}/6-9 \text{ mm}$ .

20

B. 4-AROIL- (y CICLOHEXANOIL)-5-CLOROPIRAZOLES

(1) 4-Benzoil-5-cloro-1-metil-3-nitropirazol

25 a) A una mezcla agitada de 28 g de cloruro de benzoílo y 27 g de cloruro de aluminio anhidro en 200 ml de 1,2-dicloroetano se añaden por porciones 11,3 g de 3-amino-5-hidroxi-1-metilpirazol [J. Am. Chem. Soc.

426358



5 71, 986 (1949) 7. La mezcla se agita y se calienta a re-  
flujo durante 16 horas, después de lo cual se enfría y  
se vierte en un exceso de ácido clorhídrico diluido. La  
fase orgánica se separa y se extrae con 300 ml de hidró-  
xido de sodio acuoso 1N. El extracto acuoso se acidifi-  
ca con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resul-  
tante se extrae con diclorometano. El extracto de diclo-  
rometano se seca y se evapora a presión reducida para  
10 dar un residuo de 3-benzamido-4-benzoil-5-hidroxi-1-  
-metilpirazol; p.f. 215°C, después de cristalización en  
acetonitrilo.

15 b) Una mezcla de 19 g de 3-benzamido-4-ben-  
zoil-5-hidroxi-1-metilpirazol y 100 g de oxiclорuro de  
fósforo se agita y se calienta a reflujo durante 16 ho-  
ras, después de lo cual se enfría y se añade lentamente  
con agitación a una mezcla a 250 ml de amoníaco acuoso  
concentrado, 250 g de hielo y 300 ml de diclorometano.  
La fase orgánica se separa, se lava con bicarbonato de  
sodio acuoso saturado, se seca y se evapora para dar 3-  
20 -benzamido-4-benzoil-5-cloro-1-metilpirazol; p.f. 179 a  
180°C, después de cristalización en etanol.

25 c) Una mezcla de 20 g de 3-benzamido-4-ben-  
zoil-5-cloro-1-metilpirazol, 50 ml de ácido bromhídrico  
al 48% y 80 ml de ácido acético glacial se calienta a  
reflujo durante 75 minutos, después de lo cual se evapo

426358



5 ra a presión reducida. El residuo se disuelve en 250 ml de diclorometano y la solución se agita con un gran exceso de amoníaco acuoso diluido frío. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para dar 3-amino-4-benzoil-5-cloro-1-metilpirazol; p.f. 107 a 110°C, después de cristalización en éter.

10 d) Una solución de ácido trifluoroacético se prepara añadiendo gota a gota a 0°C 5,4 ml de peróxido de hidrógeno al 90% a una solución agitada de 34 ml de ácido trifluoroacético en 100 ml de diclorometano. La solución se deja calentar a 20°C y se añade gota a gota, con agitación, una solución de 6,5 g de 3-amino-4-benzoil-5-cloro-1-metilpirazol en 40 ml de diclorometano. La solución se calienta a reflujo durante 90 minutos, se enfría, se lava con agua y posteriormente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se seca y se evapora a presión reducida para dar un residuo de 4-benzoil-5-cloro-1-metil-3-nitropirazol; p.f. 95 a 97°C, después de cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo.

20 (2) 5-Cloro-1-etil-3-metil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-  
-m-toluil)pirazol

25 a) A una solución de 58,1 g de 1-etil-3-metil-5-pirazolona (Patente de los EE.UU. Núm. 3.660.425) y 75 ml de trietilamina en 500 ml de cloroformo se añaden gota a gota 96 g de fluoruro de  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-

426358



5 -m-toluilo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas, después de lo cual se lava dos veces con agua y con ácido clorhídrico diluido. La solución orgánica se extrae con un exceso de hidróxido de sodio  
5 acuoso 1N. El extracto acuoso se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante de 1-etil-5-hidroxi-3-metil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)-  
-pirazol se recoge por filtración, se lava con agua y se  
seca; p.f. 100 a 102°C, después de cristalización en  
10 éter.

b) A 68 g de dicloruro fenilfosfónico se añaden por porciones, con agitación, 50 g de 1-etil-5-  
-hidroxi-3-metil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol. La mezcla se calienta lentamente a 140°C, se mantiene a  
15 esta temperatura durante 2 horas, y se enfría después. La solución enfriada se añade lentamente a 300 ml de  
agua, y la mezcla se alcaliniza por adición lenta de 80 ml de amoníaco acuoso concentrado con enfriamiento. El  
precipitado resultante de 5-cloro-1-etil-3-metil-4-  
20 ( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 55 a 57°C,  
después de cristalización en éter-éter de petróleo.

(3) 5-Cloro-3-etil-1-metil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol

25 a) Se obtiene 3-etil-5-hidroxi-1-metil-4-

426358

3 DIC



5           -( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol por el método de  
2a anterior a partir de la reacción de 25 g de 3-etil-  
-1-metil-5-pirazolona [J. Org. Chem. 36, 2546 (1971)],  
38 g de fluoruro de  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluilo y 30 ml  
de trietilamina en 150 ml de cloroformo; p.f. 184 a  
187°C, después de cristalización en acetonitrilo.

10           b) Se obtiene 5-cloro-3-etil-1-etil-1-metil-  
-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-toluil)pirazol por el método  
de 2b arriba indicado a partir de la reacción de 40 g  
de 3-etil-5-hidroxi-1-metil-4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-to-  
11uil)pirazol y 60 g de dicloruro fenilfosfónico; p.f.  
53 a 55°C, después de cristalización en hexano.

(4) 4-(m-Bromobenzoil)-5-cloro-1,3-dimetilpirazol

15           Una mezcla de 20 g de 5-cloro-1,3-dimetilpira-  
zol (Patente de los EE.UU. Núm. 3.660.425), 33 g de clo-  
ruro de m-bromobenzoil y 20 g de cloruro de aluminio  
anhidro en 200 ml de s-tetracloroetano se agita y se ca-  
lienta a reflujo durante 18 horas, se deja enfriar y se  
vierte en una mezcla de agua de hielo y ácido clorhídri-  
20 co concentrado. Se separa la fase orgánica, se lava con  
hidróxido de sodio acuoso 4N y luego con agua, se seca  
y se evapora para dar un residuo de 4-(m-bromobenzoil)-  
-5-cloro-1,3-dimetilpirazol; p.f. 84-85°C, después de  
cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo.

25           (5) 4-(m-Bromobenzoil)-5-cloro-3-etil-1-metil-



pirazol.

Se obtiene por el método de B(4) arriba indicado a partir de la reacción de 21,5 g de 5-cloro-3-etil-1-metilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546 (1971)] con 33 g de cloruro de m-bromobenzóilo en presencia de 20 g de cloruro de aluminio anhidro en 150 ml de s-tetracloroetano; el producto se purifica por destilación (p. eb. 160 a 170°C/0,3 mm) y se cristaliza después en éter de petróleo; p.f. 50°C.

10 (6) 5-Cloro-4-(p-clorobenzóil)-1-etil-3-metil-  
pirazol

a) A una mezcla agitada de 49 g de 1-etil-3-metil-5-pirazolona (Patente de los EE.UU. Núm. 3.660.425) y 60 g de hidróxido de calcio en 300 ml de dioxano se añaden gota a gota 70 g de cloruro de p-cloro benzoílo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se vierte en una solución de 120 ml de ácido clorhídrico concentrado en 1 litro de agua. El precipitado resultante de 4-(p-clorobenzóil)-1-etil-5-hidroxi-3-metilpirazol se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 150 a 152°C, después de cristalización en acetonitrilo.

b) Una mezcla de 60 g de 4-(p-clorobenzóil)-1-etil-5-hidroxi-3-metilpirazol y 70 g de oxiclорuro de fósforo se calienta a reflujo durante 4 horas, se en

426358

-3



fría y se vierte lentamente con agitación en una mezcla de 200 ml de amoníaco acuoso concentrado, 200 g de hielo y 400 ml de éter. La mezcla se agita durante 30 minutos adicionales y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora para dar un residuo de 5-cloro-4-(p-clorobenzoil)-1-etil-3-metilpirazol, que se purifica por destilación a presión reducida; p.eb. 170°C/0,8 mm.

5

10

(7) 5-Cloro-4-(p-clorobenzoil)-3-etil-1-metilpirazol

Se obtiene por el método de B(4) a partir de la reacción de 30 g de 5-cloro-3-etil-1-metilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546 (1971)] con 35 g de cloruro de p-clorobenzoil en presencia de 27 g de cloruro de aluminio en 200 ml de s-tetracloroetano; el producto se purifica por destilación; p.eb. 170 a 175°C/0,75 mm.

15

(8) 5-Cloro-4-(3,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetilpirazol

Se obtiene por el Método de B(4) a partir de la reacción de 20 g de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol (Patente de los EE.UU. Núm. 3.660.425) con 31 g de cloruro de 3,4-diclorobenzoil en presencia de 20 g de cloruro de aluminio en 150 ml de s-tetracloroetano; el producto aceitoso se purifica por disolución en acetona, filtración de la solución a través de alúmina neutra activada,

20

25

426358



y evaporación del filtrado.

(9) 5-Cloro-1,3-dimetil-4-picolinopirazol

A una solución agitada de 63 g de 4-bromo-5-  
-cloro-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546  
5 (1971)] en 1 litro de éter, enfriada a una temperatura  
comprendida entre -5 y -10°C, se añaden gota a gota 205  
ml de una solución al 15% de butil litio en heptano. La  
mezcla resultante se agita durante 15 minutos a -5°C,  
después de lo cual se trata gota a gota con una solución  
10 de 31,2 g de 2-cianopiridina en 65 ml de éter mientras  
que se deja que la temperatura se eleve a 20-25°C. La  
mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas,  
después de lo cual se agita a la temperatura ambiente  
(20-25°C) durante 16 horas y se trata con 500 ml de  
15 agua. La fase orgánica se separa y se agita con una so-  
lución de 85 ml de ácido clorhídrico concentrado en 100  
ml de agua. La fase acuosa se separa, se alcaliniza con  
hidróxido de sodio acuoso y se extrae con éter. El ex-  
tracto etéreo se lava con agua, se seca y se evapora pa-  
20 ra dar 5-cloro-1,3-dimetil-4-picolinopirazol; p.f. 82-  
83°C, después de cristalización en éter.

(10) 5-Cloro-4-(ciclohexanocarbonil)-1,3-dimetil-  
pirazol.

a) A una solución agitada de 63 g de 4-bromo-  
25 -5-cloro-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546



426358

(1971) 7 en 700 ml de éter enfriada a  $-5^{\circ}\text{C}$ , se añaden  
gota a gota 205 ml de una solución al 15% de butil li-  
tío en heptano. La mezcla resultante se agita durante  
15 minutos a  $-5^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se trata gota a  
5 gota con una solución de 35 g de ciclohexanocarboxalde-  
hído en 100 ml de éter mientras que se deja que la tem-  
peratura se eleve a  $20-25^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita y se ca-  
lienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se trata  
con 500 ml de agua. La fase orgánica se separa, se lava  
10 con agua, se seca y se evapora para dar 5-cloro- $\alpha$ -ciclo-  
hexil-1,3-dimetilpirazol-4-metanol; p.f.  $85-86^{\circ}\text{C}$ , des-  
pués de cristalización en 2,2,4-trimetilpentano.

b) A una solución fría ( $5^{\circ}\text{C}$ ) de 48,5 g de 5-  
-cloro- $\alpha$ -ciclohexil-1,3-dimetilpirazol-4-metanol en  
15 500 ml de acetona se añaden, con agitación, 52 ml de  
reactivo de Jones (preparado por disolución de 26,72 g  
de trióxido de cromo en 23 ml de ácido sulfúrico concen-  
trado y dilución con agua a un volumen de 100 ml). La  
mezcla se concentra a aproximadamente 100 ml y se dilu-  
ye con éter. Se separa la fase orgánica, se lava con bi-  
20 carbonato de sodio acuoso saturado y a continuación con  
agua, se seca y se evapora para dar 5-cloro-4-(ciclohe-  
xanocarbonil)-1,3-dimetilpirazol; p.f.  $79-80^{\circ}\text{C}$ .

(11) 5-Cloro-1-etil-3-metil-4-(2-tenoil)pirazol

25 a) Se obtiene 5-cloro-1-etil-3-metil- $\alpha$ -

426358



(2-tienil)pirazol-4-metanol por el método de B(10a) a partir de la reacción de 23,6 g de 4-bromo-5-cloro-1-etil-3-metilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546 (1971)] en 200 ml de éter y 60 ml de una solución 1,67 M de butil-litio en heptano, con una solución de 12,3 g de aldehído 2-tiofénico en 50 ml de éter; el producto se obtiene en forma de un aceite, adecuado para ser utilizado sin purificación ulterior.

b) Se obtiene 5-cloro-1-etil-3-metil-4-(2-tenoil)pirazol por el método de B(10b) a partir de la reacción de 25,6 g de 5-cloro-1-etil-3-metil- $\alpha$ -(2-tienil)pirazol-4-metanol en 200 ml de acetona con 25 ml de reactivo de Jones; el producto se obtiene en forma de un aceite, adecuado para ser utilizado sin purificación ulterior.

(12) 5-Cloro-1,3-dimetil-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-toluil)pirazol

Se obtiene por el método de B(9) a partir de la reacción de 52,6 g de 4-bromo-5-cloro-1,3-dimetilpirazol [J. Org. Chem. 36, 2546 (1971)] en 1 litro de éter y 150 ml de una solución 1,8 M de butil litio en heptano, con una solución de 43 g de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-tolunitrilo en 100 ml de éter; p.f. 79-80°C, después de cristalización en éter de petróleo.

La presente solicitud que corresponde a la pre

426358



sentada en Estados Unidos de América, con fecha 16 de Mayo de 1.973, bajo el Número 360.622, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

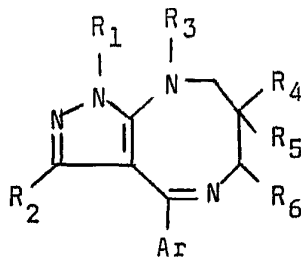
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la producción de compuestos de pirazolodiazocina que tienen la fórmula

20



25

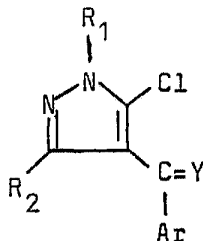
y sales de los mismos, que comprende hacer reaccionar

5.11.75



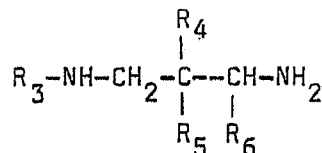
un compuesto de pirazol que tiene la fórmula

5



con un compuesto de diamina que tiene la fórmula

10



15

y aislar el producto directamente en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido; donde  $R_1$  es metilo o etilo,  $R_2$  es nitro, metilo o etilo,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno o alcoholo inferior,  $R_6$  es hidrógeno o metilo, Ar es fenilo, halofenilo, toliilo, metoxifenilo,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolilo, 3,4-diclorofenilo, ciclohexilo, 2-tienilo y 2-piridilo, e Y representa un átomo de oxígeno unido por un enlace doble (=O) o un grupo imino (=NH).

20

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la cantidad de compuesto de diamina utilizada excede de una cantidad equivalente y la reacción se lleva a cabo a temperaturas de reflujo que van desde 135 a 175°C.

25

5.11.75

426358



3ª.- Un procedimiento para la producción de compuestos de pirazolodiazocina.

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

5

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, - 3 DIC. 1975

P.A.

10

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

5.11.75

GAM/.