

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

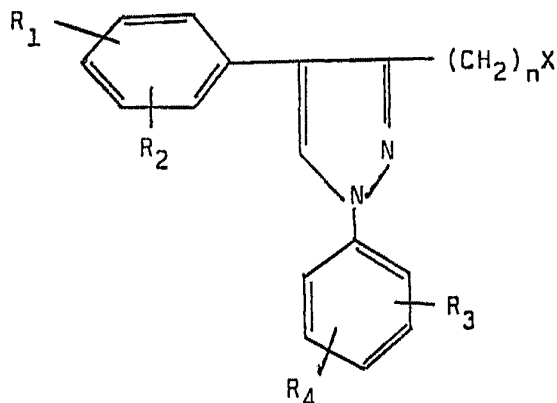


ES	(11) NUM. ID.	A1
	(21) 455636	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D 11A6/14	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZOL". 14 NOV. 1977.		
(71) SOLICITANTE (S) Schering Aktiengesellschaft		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14. (Alemania)		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Hanns Ahrens, Dr. Henning Koch, Dr. Eberhard Schröder, Dr. Helmut Biere, Dr. Joachim-Friedrich Kapp.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. Carlos Fernández Candelas		

El invento concierne a un procedimiento para la -
preparación de nuevos derivados de pirazol de la fórmula ge-
neral I



5 en donde

n significa las cifras 1, 2, 3 ó 4;

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son sustituyentes situados en posiciones "or-
to", "meta" o "para", y representan un átomo de hidrógeno,
un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo alcoxi, -
10 un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo amino y
X significa un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo, un gru-
po alcoxi inferior-carbonilo, un grupo carboxilo o sus sales
fisiológicamente inocuas.

Como un grupo alcoxi inferior-carbonilo debe enten-
15 derse preferiblemente un grupo que se deriva de un grupo al-
coxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono (tal co-
mo por ejemplo el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo pro-
piloxi, el grupo isopropiloxi, el grupo butiloxi, el grupo
ter-butiloxi, el grupo pentiloxi o el grupo hexiloxi).

Como sales fisiológicamente inocuas deben entenderse por ejemplo sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, tales como por ejemplo sales de sodio, sales de litio, sales de calcio, o sales de magnesio, sales de cobre
5 o sales amínicas, tales como por ejemplo las sales N-metilglucamínicas, las sales N,N-dimetilglucamínicas, las sales etanolamínicas, las sales dietanolamínicas o las sales morfolínicas.

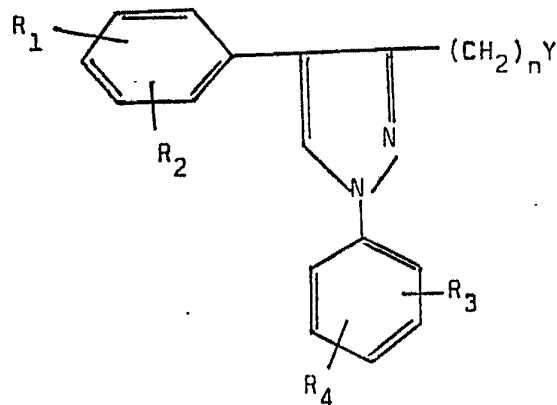
Como un grupo alcohol R₁, R₂, R₃ y R₄ debe entenderse preferiblemente un grupo con 1 a 4 átomos de carbono,
10 tal como por ejemplo el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo isopropilo, el grupo butilo, el grupo butilo terciario o especialmente el grupo metilo.

Como un grupo alcoxi R₁, R₂, R₃ ó R₄ debe entenderse preferiblemente un grupo con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi. Grupos alcoxi apropiados son, por ejemplo,
15 el grupo etoxi, el grupo propiloxi, el grupo butiloxi o especialmente el grupo metoxi.

Como un átomo de halógeno R₁, R₂, R₃ ó R₄ debe entenderse especialmente un átomo de flúor o de cloro.

20 El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de pirazol, el cual está caracterizado porque, de manera en sí conocida :

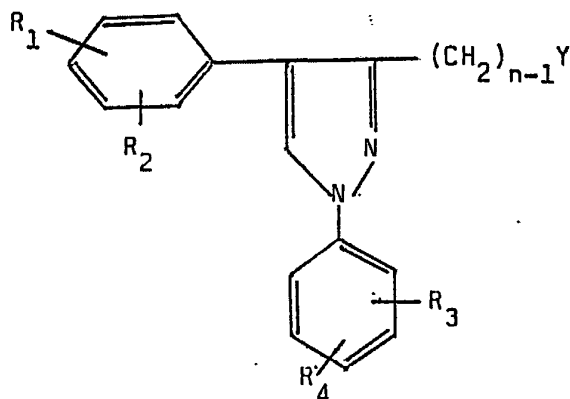
a) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general II



(II),

en donde R_1 , R_2 , R_4 y n poseen los significados antes mencionados e Y representa un átomo de halógeno, con un cianuro de metal alcalino y en caso deseado se saponifican los cianuros obtenidos, se reducen grupos nitro presentes y los ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales o se esterifican con un grupo alcohol inferior; o

b) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general III



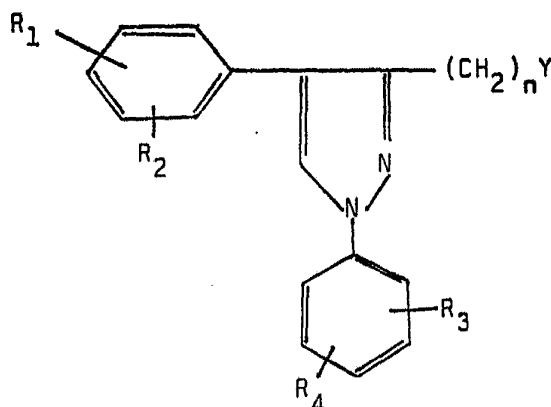
10

(III),

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n e Y poseen los significados arriba

mencionados, en presencia de un agente de desprotonización, con un éster dialcohílico de ácido malónico o con un éster -
alcohílico de ácido cianacético, se saponifica y descarboxila el producto de reacción obtenido y en caso deseado se reducen
5 grupos nitro presentes, los ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales o se esterifican con un grupo alcohol inferior; o

c) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general II

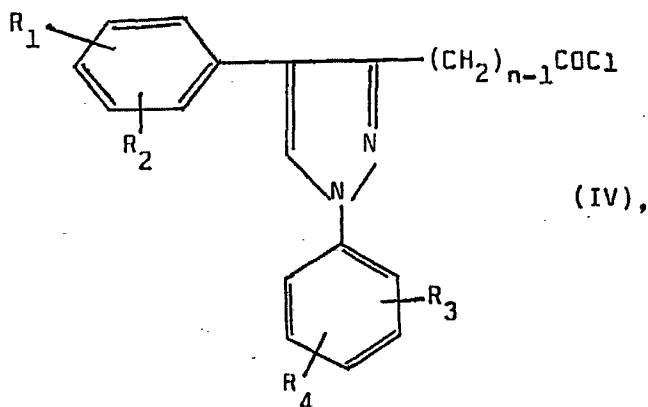


(II),

10

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, n e Y poseen los significados arriba mencionados, eventualmente en presencia de un éter, con magnesio o litio, se hace actuar dióxido de carbono sobre los compuestos organometálicos obtenidos y en caso deseado se reducen
15 grupos nitro presentes, los ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales, amidas, nitrilos o ésteres; o

d) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general IV



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n poseen los significados arriba -
mencionados, con diazometano, la diazocetona formada se transg
pone en presencia de agua, amoníaco o un alcohol inferior, y
5 se reducen grupos nitro presentes, se saponifican grupos éster
o se deshidratan grupos amido.

El procedimiento de acuerdo con el invento según -
la variante a) se puede llevar a cabo en las condiciones que
usualmente se utilizan para el intercambio de átomos de haló
10 geno por un grupo ciano.

Para esta variante de procedimiento se utilizan, -
como compuestos de partida de la fórmula general II, preferi
blemente los compuestos, que como sustituyentes Y llevan un
átomo de cloro, bromo o yodo.

15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un
disolvente aprótico dipolar (tal como dimetilformamida, N-me
tilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilsulfó
xido o hexametiltriamida de ácido fosfórico). Como cianuros
de metales alcalinos se utilizan para esta reacción, preferi

blemente, cianuro de sodio o cianuro de potasio.

En esta reacción, la velocidad de reacción puede ser acelerada importantemente si la reacción se lleva a cabo en presencia de un éter en corona. (poliéter cíclico).

5 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante b) se lleva a cabo de manera en sí conocida, haciendo reaccionar los ésteres de ácido cianacético (tales como por ejemplo éster metílico de ácido cianacético o éster etílico de ácido cianacético) o los ésteres dialcohólicos de
10 ácido malónico (tales como por ejemplo éster dimetílico de ácido malónico o éster dietílico de ácido malónico) en un disolvente inerte con un agente de desprotonización y luego -- con un derivado de pirazol de la fórmula general III (preferiblemente un cloruro, bromuro o yoduro).

15 Para esta reacción son apropiados como disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos (tales como benceno, xileno o tolueno) o éteres (tales como dioxano, tetrahydrofurano o glicoldimetiléter). Para esta reacción se utilizan, en calidad de agentes de desprotonización, alcoholatos de metales
20 alcalinos (tales como metilato de sodio o butilato terciario de potasio), hidruros de metales alcalinos (tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio), amidas de metales alcalinos (tales como amida de sodio o amida de potasio) o compuestos alcohólicos de talio (tales como etilato de talio).

25 Después de haberse efectuado la reacción, los ésteres formados son saponificados de manera en sí conocida (por ejemplo, por reacción con bases tales como hidróxido de sodio,

carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio en presencia de agua) y son descarboxilados por calentamiento. La descarboxilación se puede llevar a cabo en ausencia de disolventes o en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición (tal como xileno, clorobenceno o decalina).

El procedimiento según el invento de acuerdo con la variante c) se puede llevar a cabo, de manera en sí conocida, haciendo reaccionar por ejemplo los compuestos de la fórmula general II (preferiblemente los cloruros, bromuros y yoduros) en un disolvente apropiado (tal como dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano o eventualmente benceno) con magnesio o litio y haciendo actuar dióxido de carbono sólido sobre los compuestos organometálicos preparados de este modo.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento d) se lleva a cabo en las condiciones que se utilizan usualmente en el caso de síntesis de Arndt-Eistert. Así, los compuestos de la fórmula general IV (preparados por reacción de los correspondientes ácidos carboxílicos con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo) se pueden hacer reaccionar con solución etérea de diazometano, y las diazocetonas formadas se pueden hacer reaccionar o transponer en agua, en un alcohol inferior o en una solución de amoníaco en presencia de cobre coloidal, plata, óxido de plata o nitrato de plata, y se obtienen los ácidos, amidas de ácidos y

ésteres de ácidos de la fórmula general I.

La hidrólisis de compuestos ciánicos de la fórmula general I que sigue eventualmente se efectúa también en condiciones que son perfectamente conocidas para el técnico en la materia. Así, los nitrilos se pueden hidrolizar parcialmente por ejemplo con ácidos minerales fuertes (tales como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico para formar las correspondientes amidas o totalmente en condiciones más severas para formar los correspondientes ácidos carboxílicos.

La transformación de los ácidos carboxílicos en las correspondientes amidas o nitrilos, que eventualmente sigue a continuación, se efectúa también con ayuda de los métodos de trabajo perfectamente conocidos.

Así, por ejemplo, es posible transformar los cloruros de ácido anhídridos mixtos o ésteres correspondientes a los ácidos carboxílicos, en las condiciones conocidas, por tratamiento con amoníaco, en las correspondientes amidas.

La transformación en nitrilos, que sigue como medida eventual, se efectúa por ejemplo haciendo actuar sobre los correspondientes compuestos aminocarbonílicos, en las condiciones conocidas, agentes sustractores de agua, tales como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, ácido polifosfórico, cloruro de tionilo u oxiclóruo de fósforo.

La esterificación de los ácidos libres, que eventualmente sigue a continuación, se efectúa también según métodos de trabajo en sí conocidos. Así, se pueden hacer reac-

5 cionar los ácidos, por ejemplo, con diazometano o diazoetano y se obtienen los correspondientes ésteres metílicos o etílicos. Un método susceptible de ser utilizado de modo general es la reacción de los ácidos con los alcoholes en presencia de carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida.

Además, es posible, por ejemplo, hacer reaccionar los ácidos en presencia de óxido de cobre monovalente o de óxido de plata con halogenuros de alcoholo.

10 Otro método consiste en que se transforman los ácidos libres con los correspondientes dimetilformamidoalcohol-acetales en los correspondientes ésteres alcohólicos de ácidos. Además de ello se pueden hacer reaccionar los ácidos en presencia de catalizadores ácidos fuertes tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido tri-
15 fluorometilsulfónico o ácido para-toluenosulfónico con los alcoholes o los ésteres de ácidos alcan inferior-carboxílicos de los alcoholes.

No obstante también es posible transformar los ácidos carboxílicos en los cloruros de ácidos o anhídridos de ácidos mixtos y hacer reaccionar éstos en presencia de catalizadores básicos tales como piridina, colidina, lutidina o 4-dimetilaminopiridina con los alcoholes.

20 Las sales de los ácidos carboxílicos se forman, por ejemplo, en la saponificación de los ésteres mediante catalizadores básicos o en la neutralización de los ácidos con bases fisiológicamente inocuas.

Con ayuda del procedimiento según el invento se pue

den preparar, por ejemplo, los siguientes derivados de pirazol de la fórmula general I:

el ácido (1,4-difenil-3-pirazolil)-acético;

el ácido 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propiónico;

5 el ácido 4-(1,4-difenil-3-pirazolil)-butírico;

el ácido 5-(1,4-difenil-3-pirazolil)-valérico

y sus amidas, nitrilos, sales sódicas, éteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos y ésteres butílicos.

Los nuevos derivados de pirazol de la fórmula general I son sustancias farmacológicamente activas, que se distinguen especialmente por el hecho de que poseen una pronunciada actividad antiinflamatoria, una buena compatibilidad con el estómago, y sólo una toxicidad relativamente pequeña. Además de ello estos compuestos se distinguen con frecuencia por un rápido comienzo del efecto, una elevada intensidad del efecto, y una larga duración del efecto, tienen una favorable posibilidad de resorción y poseen una estabilidad relativamente buena en preparados galénicos.

Los derivados de pirazol de la fórmula general I son metabolizados en el cuerpo de un modo diferente que los conocidos compuestos activos como antiinflamatorios.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento, por ejemplo, de

25 a) por vía local : dermatitis por contacto, eczemas de los más diferentes tipos, neurodermitis, eritrodermia, quemaduras de primer grado, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematog

des cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus;

b) por vía oral : poliartritis agudas y crónicas, neurodermi-
tis, asma bronquial, fiebre de heno, etc.

La preparación de las especialidades medicamentosas
5 se efectúa de modo usual transformando las sustancias activas
con aditivos, sustancias excipientes y agentes correctores -
del sabor apropiados, en las formas de administración desea-
das, tales como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, po-
madas, agentes para inhalación, etc.

10 Para la administración por vía oral son apropiadas,
por ejemplo, especialmente tabletas, grageas y cápsulas, que
contienen por ejemplo 1-250 mg de sustancia activa y 50 mg-2
g de un excipiente farmacológicamente inactivo, tal como por
ejemplo lactosa, amilosa, talco, gelatina, estearato de mag-
15 nesio y compuestos similares, así como los aditivos usuales.
Para la administración por vía tópica son apropiados polvos
para espolvorear, pomadas, aerosoles y preparados similares,
que contienen preferiblemente 0,01 a 2% de la sustancia acti-
va.

20 Los compuestos de partida de las fórmulas genera-
les II y III, hasta ahora desconocidos, pueden ser preparados
a partir de los correspondientes ésteres de ácidos carboxíli-
cos, reduciendo éstos por ejemplo con hidruro de litio y alu-
minio para formar los correspondientes carbinoles, e inter--
25 cambiando por halógeno su grupo hidroxilo, tal como se describe
seguidamente para el ejemplo de la síntesis del 3-bromometil-
1,4-difenil-pirazol :

- a) A 5,67 g de α -morfolinoestireno en 35 ml de cloroformo se co exento de etanol, se añaden sucesivamente a la temperatura ambiente 3 g de trietilamina y una solución de 6,78 g de éster etílico de ácido (2-cloro-2-fenilhidrazono)-acético en 20 ml de cloroformo seco, exento de etanol. La mezcla de reacción se agita durante una hora a 40°C y durante 16 horas a la temperatura ambiente, se lava con ácido clorhídrico diluido, con solución diluida de carbonato de sodio y con agua, se seca y se concentra en vacío.
- 10 El residuo es digerido con hexano, recristalizado en etanol-hexano y se obtienen 7,3 g de éster etílico de ácido 4-morfolino-3-fenil-2-fenilhidrazono-3-butenoico de punto de fusión 130-131°C.
- b) 33 g de éster etílico de ácido 4-morfolino-3-fenil-2-fenilhidrazono-3-butenoico son mezclados con 330 ml de dioxano y 100 ml de ácido clorhídrico 2n y son calentados a reflujo durante 45 minutos. Luego se concentra en vacío la mezcla de reacción, el residuo se disuelve en cloroformo, la solución en cloroformo se lava, se seca y se concentra en vacío. El residuo es recristalizado en etanol-hexano y se obtienen 21,15 g de éster etílico de ácido 1,4-difenil-pirazol-3-carboxílico de punto de fusión 103-104°C.
- 15
- c) 4,63 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto son mezclados gota a gota, bajo nitrógeno a 0°C, con una solución de 17,2 g de éster etílico de ácido 1,4-difenil-pirazol-3-carboxílico en 80 ml de tetrahidrofurano absoluto.
- 20
- 25

La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más, se mezcla con 40 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase orgánica se concentra, se digiere con hexano y se obtienen 14,65 g de producto bruto de 3-hidroximetil-1,4-difenil-pirazol de punto de fusión 104-105°C.

d) 13,2 g de producto bruto de 3-hidroximetil-1,4-difenil-pirazol son mezclados con 130 ml de ácido bromhídrico al 63% y son calentados a 90°C durante 4 horas.

10 Luego se concentra en vacío la mezcla de reacción y se elimina el exceso de bromuro de hidrógeno recogiendo el residuo varias veces con tolueno y concentrando en vacío.

El residuo es recristalizado en isopropanol, y se obtienen 10,8 g de 3-bromometil-1,4-difenil-pirazol de punto de fusión 99°C.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

a) 2,81 g de 3-bromometil-1,4-difenilpirazol son agitados en 20 30 ml de acetonitrilo absoluto con 1,17 g de cianuro de potasio y 300 mg de dibenzo-18-corona-6-durante 10 horas a 40°C.

Luego la mezcla de reacción se concentra en vacío, se mezcla con agua, se extrae con cloruro de metileno, y la fase orgánica se lava, se seca y se concentra en vacío.

25 De este modo se obtienen 2,6 g de (1,4-difenil-3-pirazolil)-acetonitrilo como producto bruto.

b) 2,6 g de producto bruto de (1,4-difenil-3-pirazolil)-aceto

nitrilo son agitados durante una hora a una temperatura de -
reacción de 50°C con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado.
Luego la mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae --
con metilisobutilcetona, la fase orgánica se lava, se concen
5 tra en vacío y se obtienen 2,3 g de (1,4-difenil-3-pirazolil)
-acetamida como producto bruto.

c) 2,3 g de producto bruto de (1,4-difenil-3-pirazolil)-aceta
mida son calentados a reflujo durante 30 minutos bajo argón
con 40 ml de lejía de sosa acuosa al 10%.

10 Luego la mezcla de reacción se enfría en un baño -
de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2n, se extrae -
con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se la
va, se seca y se concentra en vacío.

El producto bruto obtenido es recristalizado en to
15 lueno y se obtienen 1,25 g de ácido (1,4-difenil-3-pirazolil)
-acético de punto de fusión 131-133°C.

EJEMPLO 2

a) Una mezcla de 2,6 g de producto bruto de (1,4-difenil-3-
pirazolil)-acetonitrilo (preparado según el Ejemplo 1a) y 15
20 ml de ácido sulfúrico al 80% es calentada a 120°C y agitada
durante 2 horas a esta temperatura. Luego la mezcla de reac-
ción se vierte en hielo/agua, se extrae con cloruro de metila
no se lava, se seca y se concentra en vacío.

El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de
25 carbonato de sodio, se precipita con ácido clorhídrico al 10%
se separa por filtración, se lava y se seca a 60°C en vacío.
Luego se le recristaliza en tolueno y se obtienen 1,6 g de -

ácido (1,4-difenil-3-pirazolil)-acético de punto de fusión 131-133°C.

b) 200 mg de ácido (1,4-difenil-3-pirazolil)-acético son disueltos en 10 ml de etanol absoluto, la solución es mezclada con 7,6 ml de lejía de sosa acuosa 0,1n y es concentrada en vacío.

El residuo es recogido nuevamente en 10 ml de etanol absoluto y nuevamente concentrado en vacío.

El producto bruto obtenido de este modo es disuelto en un poco de etanol absoluto, la solución es mezclada con dietiléter absoluto y se obtiene el (1,4-difenil-3-pirazolil)-acetato de sodio como polvo amorfo.

EJEMPLO 3

a) A una solución de 5,6 g de etilato de talio en 120 ml de benceno absoluto se añaden sucesivamente 3,84 g de éster dietílico de ácido malónico y 4,7 g de 3-bromometil-1,4-difenilpirazol y la mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluye con dietiléter y es mezclada con 100 ml de hielo/agua. La fase orgánica se separa, se lava, se seca y se concentra en vacío. De este modo se obtienen 5,3 g de éster dietílico de ácido 2-(1,4-difenil-3-pirazolil-metil)-malónico como producto bruto.

b) 6,9 g del producto bruto de éster dietílico de ácido 2-(1,4-difenil-3-pirazolil-metil)-malónico así obtenido son mezclados con 2,7 g de hidróxido de sodio - disueltos en 30 ml de agua - y 30 ml de dioxano y son calentados a reflujo durante 3 horas.

Luego la mezcla de reacción se concentra ampliamente en vacío, se diluye el residuo con 100 ml de agua, se extrae con dietiléter, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1 y se aísla el producto -
5 bruto oleoso separado.

El producto bruto obtenido de este modo es disuelto en dietiléter, lavado con agua, secado y concentrado en vacío.

De este modo se obtienen 4,25 g de ácido 2-(1,4-difenil-3-pirazolil-metil)-malónico de punto de fusión 172°C.
10

c) 4,1 g de ácido 2-(1,4-difenil-3-pirazolil-metil)-malónico son calentados lentamente a 200°C. La temperatura de reacción se mantiene todavía durante 20 minutos a 200°C, se deja enfriar, el producto bruto se recristaliza en tolueno, y se obtienen 2,9 g de ácido 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propiónico de punto de fusión 128-129°C.
15

d) 200 mg de ácido 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propiónico son transformados, en las condiciones del Ejemplo 2b), en el 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propionato de sodio/amorfo.

20 EJEMPLO 4

a) 2,7 g de ácido 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propiónico son mezclados con 10 ml de cloruro de tionilo destilado sobre aceite de linaza y la mezcla es calentada a reflujo durante dos horas. Luego, la mezcla de reacción se concentra en vacío el residuo se mezcla con 25 ml de benceno absoluto, se concentra nuevamente en vacío y se obtienen 2,6 g de cloruro de 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propionilo como producto bruto.
25

b) 50 mg de producto bruto de cloruro de 3-(1,4-difenil-3-

pirazolil)-propionilo son mezclados con 5 ml de benceno absoluto y 5 ml de etanol absoluto. Se incorporan gota a gota en la mezcla 0,2 ml de piridina, la mezcla se deja reposar durante 16 horas a la temperatura ambiente, se diluye con -
5 20 ml de benceno, la mezcla de reacción se lava con agua, -
con ácido clorhídrico diluido y con agua, se seca y se concentra en vacío. El residuo es recrystalizado en acetona -
hexano y se obtienen 38 mg de éster etílico de ácido 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propiónico de punto de fusión 95,5 -
10 98,5°C.

EJEMPLO 5

a) 1,9 g de producto bruto de cloruro de 3-(1,4-difenil-3-pirazolil)-propionilo en 20 ml de éter absoluto son mezclados con una solución etérea de solución de diazometano -
15 preparada a partir de 3,5 g de nitrosometilurea, 50 ml de éter anhidro y 11 ml de lejía de potasa acuosa al 50% - y se dejan reposar durante 4 horas a la temperatura ambiente.

Luego, la mezcla de reacción se concentra en vacío, se mezcla con 40 ml de etanol, se calienta a 60°C, se
20 mezcla con 0,2 g de óxido de plata recientemente preparado y se calienta, hasta que esté terminado el desprendimiento de nitrógeno.

Luego, la mezcla de reacción se clarifica con carbón activo, se filtra, se concentra en vacío y se obtienen
25 1,7 g de éster etílico de ácido 4-(1,4-difenil-3-pirazolil)-butírico como producto bruto.

b) 1,7 g de éster etílico de ácido 4-(1,4-difenil-3-pirazolil)-butírico son disueltos en 20 ml de etanol, mezclados con 5 ml de lejía de sosa al 10% y calentados a reflujo durante dos horas. Luego se elimina el etanol en vacío, se diluye con 10 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico a un pH 1 y el producto separado se aísla por filtración.

El producto bruto obtenido es lavado con agua, secado en vacío a 60°C, recristalizado en tolueno, y se obtienen 1,05 g de ácido 4-(1,4-difenil-3-pirazolil)-butírico de punto de fusión 107-109°C.

EJEMPLO 6

a) Una solución de 15,2 g de nitrito de sodio en 40 ml de agua es incorporada gota a gota con una solución fría a 0°C de 21,4 de para-toluidina y 400 ml de ácido clorhídrico al 7,5%. La suspensión de cloruro de para-tolildiazonio, así obtenida, es incorporada gota a gota en una mezcla fría a 5°C de 36,2 g de éster etílico de ácido 2-cloroacético, 400 ml de etanol al 50% y 164 g de acetato de sodio. Luego, la mezcla se agita durante 3 horas a 20°C, se extrae con éster etílico de ácido acético, se concentra la fase orgánica, se trata el residuo con éter de petróleo y se obtienen 41 g de éster etílico de ácido 2-cloro-2-(4-metilfenilhidrazono)-acético de punto de fusión 100-101°C.

b) Una solución de 24,7 g de éster etílico de ácido 2-cloro-2-(4-metilfenilhidrazono)-acético en 100 ml de cloroformo es incorporada gota a gota en una solución de 18,9 g de α -

- morfolinoestireno en 100 ml de cloroformo y 13,8 g de trietilamina. La mezcla de reacción se deja reposar durante una hora a 50°C y durante 16 horas a 20°C, se lava con ácido clorhídrico 2n y luego con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después la solución en cloroformo se concentra en vacío, el residuo se trata con éter de petróleo y se obtienen 27,6 g de éster etílico de ácido 2-(4-metilfenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico de punto de fusión 131-132°C.
- 5
- 10 c) 27,6 g de éster etílico de ácido 2-(4-metilfenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico son mezclados con 260 ml de dioxano y 80 ml de ácido clorhídrico 2n y son calentados a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar, se concentra en vacío y el residuo se recoge en cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, concentrada en vacío, el residuo es tratado con éter de petróleo y se obtienen 17,1 g de éster etílico de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 115-117°C.
- 15
- 20 d) Una solución de 16,8 g de éster etílico de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-carboxílico en 100 ml de tetrahydrofurano es incorporada gota a gota en una suspensión enfriada a 0°C de 4,3 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se agita durante una hora más,
- 25 se mezcla con 25 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego con 63 ml de ácido clorhídrico al 20%. Luego se extrae con éter la mezcla de reacción, la fase en éter se -

concentra en vacío, el residuo se trata con éter de petróleo y se obtienen 12 g de 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-metanol de punto de fusión 125°C.

e) 2,65 g de 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-metanol son calentados a 90°C durante 5 horas en 60 ml de ácido bromhídrico al 63%. Luego, la mezcla de reacción se diluye con agua, el producto separado se filtra con succión, se recristaliza en isopropanol, y se obtienen 2,9 g de 3-bromometil-4-fenil-1-(4-tolil)-pirazol de punto de fusión 98°C.

f) 5,9 g de 3-bromometil-4-fenil-1-(4-tolil)-pirazol son mezclados con 4,7 g de cianuro de potasio, 70 ml de acetonitrilo y 500 mg de dibenzo-18-croneno-6 y se agita a 40°C durante 10 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada, concentrada, el residuo es recristalizado en metanol y se obtienen 4,7 g de nitrilo de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 91-92°C.

g) 4,7 g de nitrilo de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético son calentados a 120°C durante 2 horas en 27 ml de ácido sulfúrico al 80%. La mezcla de reacción se deja enfriar, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada, concentrada, el residuo es recristalizado en tolueno y se obtienen 3,2 g de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 124-125°C.

EJEMPLO 7

5 a) 2,5 g de nitrilo de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético son agitados durante una hora a una temperatura de reacción de 50°C con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego, la mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con metilisobutilcetona, la fase orgánica se lava, se concentra en vacío y se obtienen 1,9 g de amida de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético como producto bruto.

10 b) 1,9 g de producto bruto de amida de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético son calentados a reflujo durante 30 minutos bajo argón en 40 ml de lejía de sosa acuosa al 10%. Luego, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2n, se extrae con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava, se seca y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido es recristalizado en tolueno y se obtienen 0,95 mg de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 124,5 - 126°C.

20 EJEMPLO 8

a) 2,5 g de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético son mezclados con 10 ml de cloruro de tionilo destilado sobre aceite de linaza y la mezcla es calentada a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se mezcla con 25 ml de benceno absoluto, se concentra nuevamente en vacío y se obtienen 2,2 g de cloruro

ruro de 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acetilo como producto bruto.

b) 2,2 g de producto bruto de cloruro de 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acetilo son mezclados con 5 ml de benceno absoluto y 5 ml de etanol absoluto. Se incorporan gota a gota en la mezcla 0,2 ml de piridina, la mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con 20 ml de benceno, la mezcla de reacción se lava con agua, con ácido clorhídrico diluido y con agua, se seca y se concentra en vacío. El residuo es recristalizado en acetona/hexano y se obtienen 1,7 g de éster etílico de ácido 4-fenil-1-(4-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 76-79°C.

EJEMPLO 9

a) En las condiciones del Ejemplo 1a) se hace reaccionar orto-toluidina para formar el éster etílico de ácido 2-cloro-2-(2-metilfenilhidrazono)-acético de punto de fusión 72°C.

b) El producto obtenido es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1b para formar el éster etílico de ácido 2-(2-metilfenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenil-propiónico de punto de fusión 109°C.

c) En las condiciones del Ejemplo 1c el compuesto obtenido es transformado en el éster etílico de ácido 4-fenil-1-(2-tolil)-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 80°C.

d) El producto obtenido es reducido según se describe en

el Ejemplo 1d para formar el 4-fenil-1-(2-tolil)-3-pirazolil-metanol de punto de fusión 121°C.

e) La bromación de este compuesto como en el Ejemplo 1d proporciona el 3-bromometil-4-fenil-1-(2-tolil)-pirazol de punto de fusión 67°C.

f) El bromuro es transformado, en las condiciones del Ejemplo 1f en el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(2-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 23°C.

g) El nitrilo obtenido de este modo es saponificado tal como se describe en el Ejemplo 1g y se obtiene el ácido 4-fenil-1-(2-tolil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 177°C.

EJEMPLO 10

a) Orto-cloroanilina es transformada según se describe en el Ejemplo 1a en el éster etílico de ácido 2-cloro-2-(2-clorofenilhidrazono)-acético de punto de fusión 92°C.

b) El compuesto obtenido es transformado tal como se describe en el Ejemplo 1b para formar el éster etílico de ácido 2-(2-clorofenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenil-propiónico de punto de fusión 122°C.

c) En las condiciones del Ejemplo 1c el producto obtenido es transformado en el éster etílico de ácido 4-fenil-1-(2-clorofenil)-3-pirazol-carboxílico de punto de fusión 109°C.

d) La reacción de este compuesto tal como se describe en el Ejemplo 1d proporciona el 4-fenil-1-(2-clorofenil)-3-pirazolil-metanol de punto de fusión 132°C.

e) La bromación del alcohol, tal como se describe en el -

Ejemplo 1e, conduce al 3-bromometil-4-fenil-1-(2-clorofenil)-pirazol de punto de fusión 91°C.

f) El bromuro es transformado, en las condiciones del Ejemplo 1f, en el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(2-clorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 62°C.

g) El nitrilo obtenido de este modo es transformado, tal como se describe en el Ejemplo 1f, en el ácido 4-fenil-1-(2-clorofenil)-3-pirazolil-ácetico de punto de fusión 146°C.

EJEMPLO 11

A partir de 4-cloroanilina, en las condiciones de los Ejemplos 1a hasta f se prepara el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(4-clorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 121°C, el cual, tal como se describe en el Ejemplo 1g, es saponificado para formar el ácido 4-fenil-1-(4-clorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 137°C.

Los productos intermedios obtenidos en la preparación del nitrilo tienen los siguientes datos físicos:

Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(4-clorofenilhidrazono)-acético; punto de fusión: 150°C.

Acido 2-(4-clorofenilhidrazono)-3-morfolino-metilen-3-fenilpropiónico; punto de fusión 164°C.

Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(4-clorofenil)-3-pirazolcarboxílico; punto de fusión: 91°C.

4-fenil-1-(4-clorofenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión: 117°C.

3-bromometil-4-fenil-1-(4-clorofenil)-pirazol; pun-

to de fusión: 125°C.

EJEMPLO 12

A partir de 3,4-dicloroanilina, tal como se describe en los Ejemplos la hasta 1f, se prepara el nitrilo -
 5 de ácido 4-fenil-1-(3,4-diclorofenil)-3-pirazolil-ácético de punto de fusión 131°C, el cual es saponificado en las -
 condiciones del Ejemplo 1g para formar el ácido 4-fenil-1-
 (3,4-diclorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión
 158°C.

10 Los productos intermedios, que se obtienen en la preparación de nitrilo, tienen los siguientes datos físicos:

Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(3,4-diclorofenilhidrazono)-acético; punto de fusión 154°C.

15 Acido 2-(3,4-diclorofenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico; punto de fusión 141°C.

Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(3,4-diclorofenil)-3-pirazolcarboxílico; punto de fusión 117°C.

20 4-fenil-1-(3,4-diclorofenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 121°C.

3-bromometil-4-fenil-1-(3,4-diclorofenil)-pirazol; punto de fusión 108°C.

EJEMPLO 13

A partir de para-fluoroanilina, en las mismas con

diciones que se describen en los Ejemplos la-1f, se prepara el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 79°C, el cual, tal como se describe en el Ejemplo lg, es saponificado para formar el ácido 4-fenil-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 171°C.

Los productos intermedios, que se obtienen en la preparación de los nitrilos, tienen los siguientes datos físicos.

10 Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(4-fluorofenilhidrazono)-acético; punto de fusión 109°C.

Acido 2-(4-fluorofenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico; punto de fusión 161°C.

15 Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-carboxílico; punto de fusión 125°C.

4-fenil-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 146°C.

3-bromometil-4-fenil-1-(4-fluorofenil)-pirazol; punto de fusión: 89°C.

20 EJEMPLO 14

A partir de orto-fluoroanilina, en las condiciones descritas en los Ejemplos la hasta 1f, se prepara el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 70°C, el cual, tal como se describe en el Ejemplo lg, es saponificado para formar el ácido

4-fenil-1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 154°C.

Los productos intermedios, que se obtienen en la preparación del nitrilo, tienen los siguientes datos físicos:

5

Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(2-fluorofenilhidrazono)-acético; punto de fusión 70°C.

Acido 2-(2-fluorofenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenil propiónico; punto de fusión 99°C.

10

Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil-carboxílico; punto de fusión 62°C.

4-fenil-1-(2-fluorofenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 109°C.

15

3-bromometil-4-fenil-1-(2-fluorofenil)-pirazol; punto de fusión 120°C.

EJEMPLO 15

A partir de meta-fluoroanilina, en las condiciones descritas en los Ejemplos la hasta lf, se prepara el nitrilo de ácido 4-fenil-1-(3-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 74°C, el cual, tal como se describe en el Ejemplo lg, es saponificado para formar el ácido 4-fenil-1-(3-fluorofenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 159°C. Los productos intermedios, que se obtienen en la preparación del nitrilo, tienen los siguientes datos físicos:

25

Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(3-fluorofenilhidrazono)-

acético; punto de fusión 111°C.

Acido 3-(3-fluorofenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico; punto de fusión 110°C.

5 Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(3-fluorofenil)-3-pirazolil-carboxílico; punto de fusión 81°C.

4-fenil-1-(3-fluorofenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 74°C.

4-bromometil-1-fenil-1-(3-fluorofenil)-pirazol; punto de fusión 75°C.

10 EJEMPLO 16

A partir de meta-trifluorometilanilina, en las condiciones descritas en los Ejemplos la hasta lf, se prepara el 4-fenil-1-(3-trifluorometilfenil)-3-pirazolil-acetonitrilo de punto de fusión 76°C, que es saponificado, en las condiciones descritas en el Ejemplo lg, para formar el ácido 4-fenil-1-(3-trifluorometilfenil)-3-pirazolil-acético de punto de fusión 169°C.

20 Los productos intermedios, que se obtienen en la preparación del nitrilo, tienen los siguientes datos físicos:

Ester etílico de ácido 2-cloro-2-(3-trifluorometil-fenilhidrazono)-acético; punto de fusión 131°C.

Acido 2-(3-trifluorometil-fenilhidrazono)-3-morfolinometilen-3-fenilpropiónico; punto de fusión 125°C.

25 Ester etílico de ácido 4-fenil-1-(3-trifluorometil)-fenil)-3-pirazolilcarboxílico; punto de fusión 66°C.

4-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 94°C.

3-bromometil-4-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol; punto de fusión 120°C.

5 EJEMPLO 17

a) En las condiciones del Ejemplo 1b se hacen reaccionar 22,7 g de α -dimetilamino-4-nitroestireno con 19,2 g de éster etílico de ácido 2-cloro-2-fenilhidrazono-acético y se tratan. Se obtienen 33 g de éster etílico de ácido 3-
10 dimetilaminometileno-3-(4-nitrofenil)-2-fenilhidrazono-propiónico de punto de fusión 139°C.

b) El compuesto así obtenido es ciclizado, en las condiciones descritas en el Ejemplo 1c, para formar el éster etílico de ácido 4-(4-nitrofenil)-3-pirazolil-carboxílico
15 de punto de fusión 143°C (rendimiento 27 g).

c) 24 g del compuesto obtenido según b) son disueltos en 500 ml de etanol, mezclados con 5 g de níquel Raney y son hidrogenados bajo presión normal a la temperatura ambiente. Luego se separa por filtración el catalizador, el producto filtrado se concentra en vacío, el residuo se recristaliza en metanol y se obtienen 20 g de éster etílico de
20 ácido 4-(4-aminofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 142°C.

d) 3,1 g de éster etílico de ácido 4-(4-aminofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico son mezclados en 13 ml de ácido
25 clorhídrico al 15% a -5°C con una solución de 760 mg de ni

trito de sodio en 1,5 ml de agua. Luego se añaden a la mezcla 25 ml más de ácido clorhídrico al 3% y la mezcla fría a -5°C se añade gota a gota a una solución caliente a 60°C de 1,5 g de cloruro de cobre divalente en 30 ml de ácido clorhídrico al 12%. Luego se deja reposar durante 10 minutos -
5 más a 60°C, se enfría, se extrae con acetato de etilo, se concentra el extracto, el residuo se recoge en tolueno, se filtra sobre una columna de gel de sílice, la solución se concentra y se obtienen 2,47 g de éster etílico de ácido 4-
10 (4-clorofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 96°C.

e) En las condiciones de los Ejemplos 1d hasta 1g se transforma el éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-1-fenil-3-pirazolilcarboxílico en el ácido 4-(4-clorofenil)-1-fenil-
15 3-pirazolilacético de punto de fusión 142°C.

Los productos intermedios, obtenidos en la síntesis de este compuesto, tienen las siguientes constantes físicas:

4-(4-clorofenil)-1-fenil-3-pirazolilmetanol; punto de fusión
20 145°C.

3-bromometil-4-(4-clorofenil)-1-fenilpirazol; punto de fusión 110°C.

4-(4-clorofenil)-1-fenil-pirazolilacetónitrilo; punto de fusión 97°C.

25 EJEMPLO 18

a) 2,4 g de éster etílico de ácido 4-(4-aminofenil)-1-fenil-

3-pirazolil-carboxílico son mezclados con 28 ml de ácido clorhídrico 1n, enfriados a 0°C y diazotados lentamente con una solución de 830 mg de nitrito de sodio en 5 ml de agua. La mezcla se diluye con 10 ml de agua y se agita durante 15 minutos a 0°C. Luego se agregan a la mezcla 953 mg de cloruro de zinc y se deja reposar durante 30 minutos. El precipitado separado es filtrado con succión, secado, recogido en 50 ml de metanol y dejado reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas y calentado a refluxo durante una hora. La mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se recoge en benceno, la fase en benceno se lava y se concentra en vacío. El residuo es mezclado con 2 equivalentes de lejía de sosa y 2,02 g de sulfato de dimetilo, y es calentado durante 30 minutos a 80°C.

Después del enfriamiento se diluye con agua, la mezcla se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se concentra, se recristaliza el residuo en isopropanol y se obtienen 1,92 g de éster etílico de ácido 4-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 94°C.

b) En las condiciones de los Ejemplos 1d hasta 1g se transforma el éster etílico de ácido 4-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico en el ácido 4-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-pirazolilacético de punto de fusión 170°C.

Los productos intermedios, obtenidos en la síntesis de este compuesto, tienen las siguientes constantes físicas:

4-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-pirazolilmetanol; punto de fusión 101°C.

3-clorometil-4-(4-metoxifenil)-1-fenil-pirazol; punto de fusión 125°C.

- 5 (el compuesto es obtenido a partir del compuesto antes mencionado haciendo reaccionar con 1,1 equivalentes de pentacloruro de fósforo-éster-tetrahidrofurano a 0°C).

Nitrilo de ácido 4-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-pirazolil-ácetico; punto de fusión 83°C.

10

EJEMPLO 19

- a) 2 g de éster etílico de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico son mezclados con 70 ml de isopropanol y 15 ml de lejía de potasa al 40% y calentados a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra
15 ampliamente en vacío, los cristales separados se filtran con succión y se obtienen 1,67 g de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 273°C.
- b) El ácido carboxílico es mezclado con 0,5 ml de dimetilformamida y 10 ml de cloruro de tionilo y es calentado durante
20 14 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se obtienen 1,55 g de cloruro de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolil-carboxílico de punto de fusión 226°C.
- c) El cloruro de ácido es mezclado con 25 ml de dioxano y
25 5 ml de éter y es enfriado a 10°C. Luego se añaden a la mezcla 3 equivalentes de solución etérea de diazometano y se -

deja reposar durante 2 horas a 10°C. La mezcla de reacción es concentrada en vacío, el residuo es mezclado con 80 ml de alcohol isoamílico y filtrado. En la solución obtenida se incorpora gota a gota una solución de 4,4 g de benzoato de plata en 45 ml de trietilamina y se deja reposar durante 72 horas. Luego se filtra, el producto filtrado se lava con solución acuosa de carbonato de sodio y se concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice mediante ciclohexano/acetato de etilo y se obtienen 395 mg de éster isoamílico de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolil-acético de punto de fusión 81°C.

d) El éster así obtenido es saponificado tal como se describe en el Ejemplo 14a, y se obtienen 145 mg de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolilacético de punto de fusión 306°C.

EJEMPLO 20

210 mg de ácido 4-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-pirazolilacético son mezclados con 20 ml de glicolmonometiléter y 1 g de níquel Raney e hidrógenados a la presión normal a la temperatura ambiente. Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 12c y se obtiene el ácido 4-(4-aminofenil)-1-fenil-3-pirazolilacético.

EJEMPLO 21

25 En las condiciones de los Ejemplos 1a hasta 1g

se prepara, a partir de 3-cloro-4-fluoro-anilina, el ácido 4-fenil-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-pirazolil-acético.

EJEMPLO 22

En las condiciones de los Ejemplos 1a hasta 1g se prepara, a partir de 4-trifluorometilanilina, el ácido 4-fenil-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-pirazolil-acético.

EJEMPLO 23

3-metoxi- α -morfolinoestireno y éster etílico de ácido 2-cloro-2-fenil-hidrazono-acético son hechos reaccionar tal como se describe en los Ejemplos 1b hasta 1g para formar el ácido 4-(3-metoxifenil)-4-fenil-3-pirazolilacético.

EJEMPLO 24

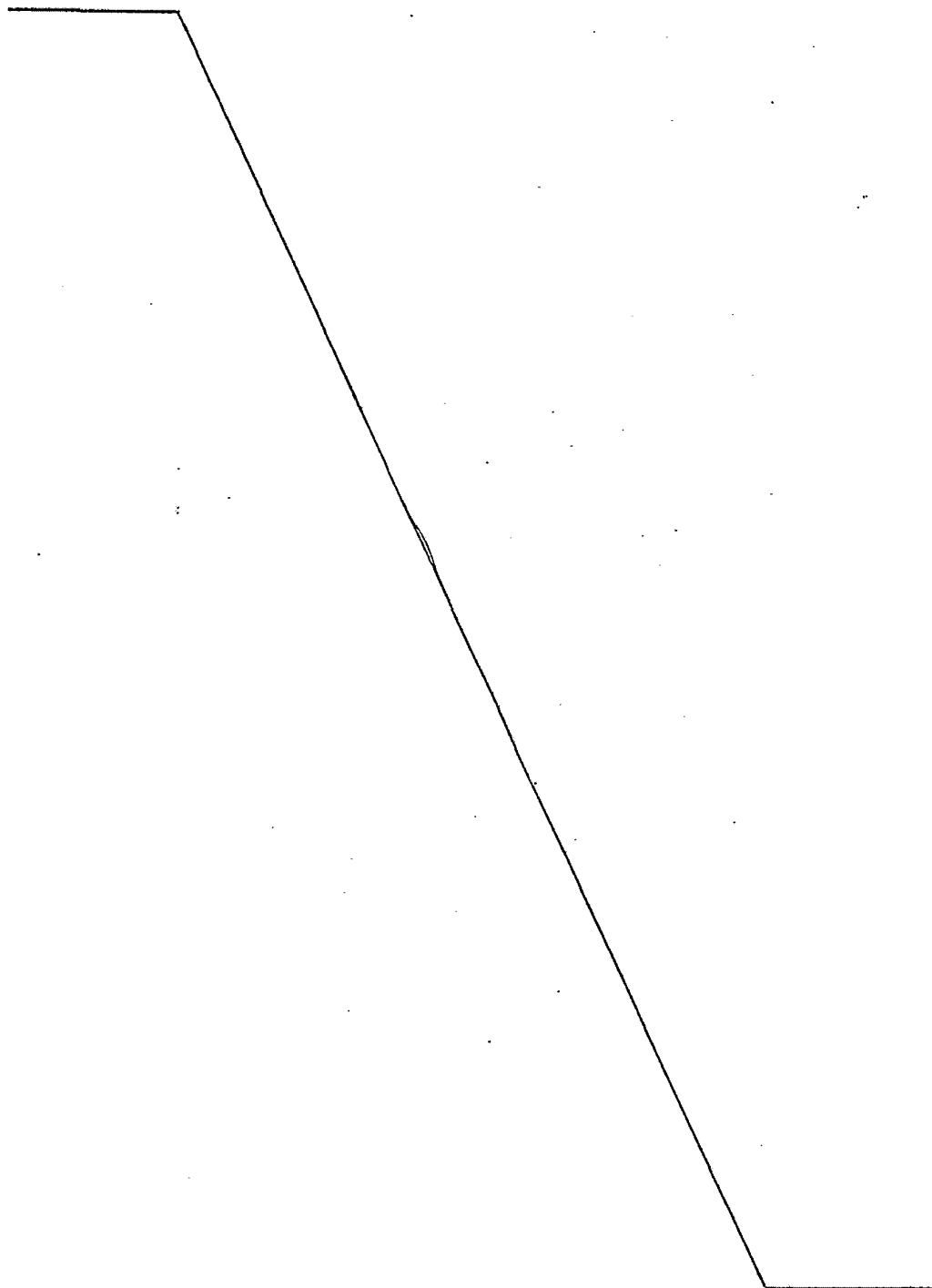
a) En las condiciones de los Ejemplos 12a hasta 12c se hace reaccionar el α -dimetilamino-4-nitroestireno con ácido 2-cloro-2-(4-fluorofenil-hidrazono)-acético y se obtiene el éster etílico de ácido 4-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-carboxílico.

b) El compuesto obtenido es transformado, tal como se describe en los Ejemplos 12d hasta 12e, en el ácido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-acético.

EJEMPLO 25

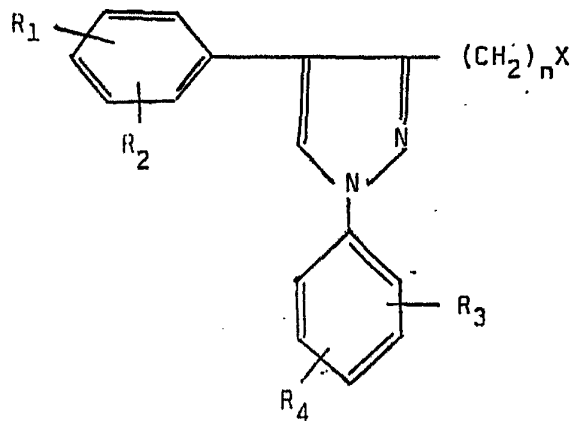
En las condiciones de los Ejemplos 13a y 13b se

transforma el éster etílico de ácido 4-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-carboxílico en el ácido 4-(4-metoxi fenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil-acético.



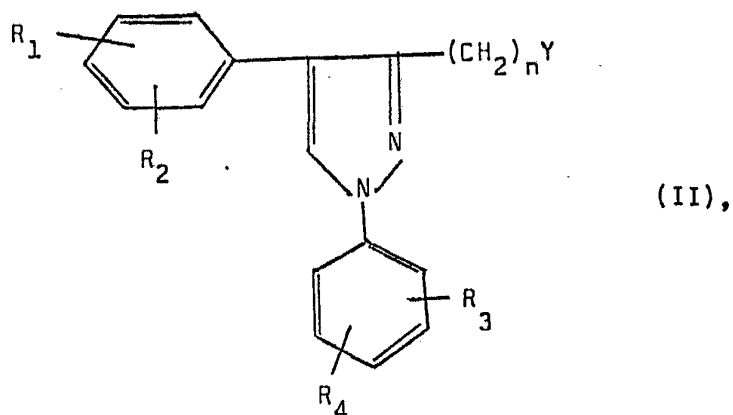
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirazol de la fórmula general I

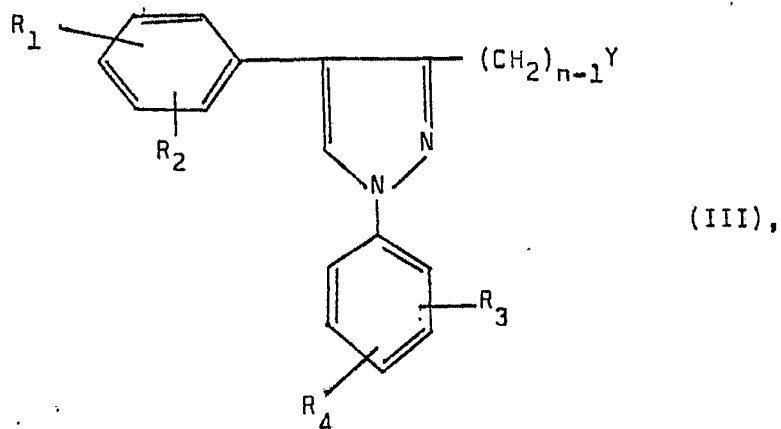


(I),

5 en donde n significa las cifras 1, 2, 3 ó 4; R₁, R₂, R₃ y R₄ son sustituyentes situados en posiciones "orto", "meta" o "para" y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo, un grupo alcoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo amino; y X significa un --
10 grupo ciano, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo, un grupo carboxilo, o sus sales fisiológicamente inocuas, caracterizado porque : a) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general II

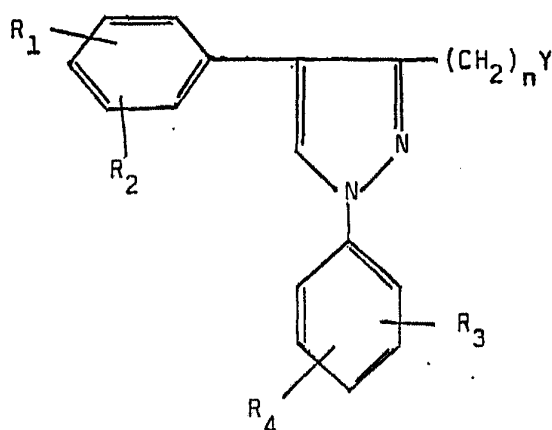


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n poseen los significados arriba -
mencionados e Y representa un átomo de halógeno, con un ciga-
nuro de metal alcalino y en caso deseado se saponifican los
5 cianuros obtenidos, se reducen grupos nitro presentes, y los
ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales o -
se esterifican con un grupo alcohol inferior; o b) se hace
reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general III

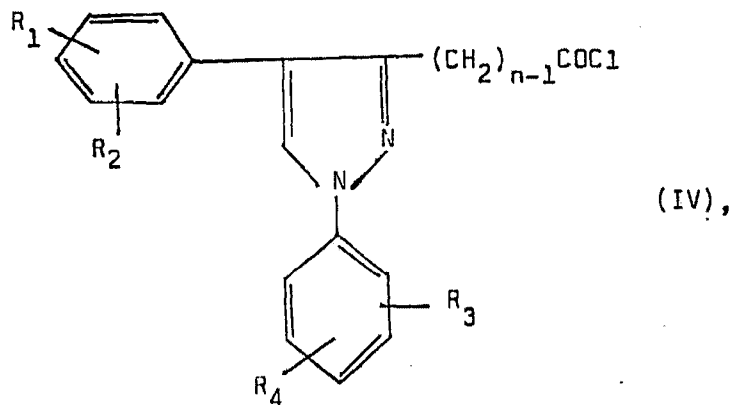


10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n e Y poseen los significados arriba

mencionados en presencia de un agente de desprotonización con un éster dialcohílico de ácido malónico o con un éster alcohílico de ácido cianacético, el producto de reacción obtenido se saponifica y descarboxila y en caso deseado se reducen grupos nitro presentes, los ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales o se esterifican con un grupo alcohol inferior; o c) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general II



10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n e Y poseen los significados arriba mencionados, eventualmente en presencia de un éter, con magnesio o litio, se hace actuar dióxido de carbono sobre los compuestos organometálicos obtenidos y en caso deseado se reducen grupos nitro presentes, los ácidos carboxílicos formados se transforman en sus sales, amidas, nitrilos o ésteres; o d) se hace reaccionar un derivado de pirazol de la fórmula general IV



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n poseen los significados arriba -
mencionados, con diazometano, la diazocetona formada se trans-
pone en presencia de agua, amoníaco o un alcohol inferior, y
5 en caso deseado se reducen grupos nitro presentes, se saponi-
fican grupos éster o se deshidratan grupos amido.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE PIRAZOL.

Tal como se describe y reivindica en la presente -
10 Memoria Descriptiva que consta de treinta y nueve hojas, es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 / 10 / 1977
CARLOS FERRER
P.R.