

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Con los datos que preceden y con la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO 73367	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 14. SET. 1978	

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:		
(51) NUMERO 752.316	(52) FECHA 20-12-76	(53) PAIS EE.UU.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 465.206
(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-AMINO-ALQUILO INFERIOR-3,4-DIFENIL-1H-PIRAZOLAS".		
(71) SOLICITANTE (S) STERLING DRUG INC.		(243008 CASE 7194 A-D%)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.		
(72) INVENTOR (ES) DENIS MAHLON BAILEY		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 69.925)

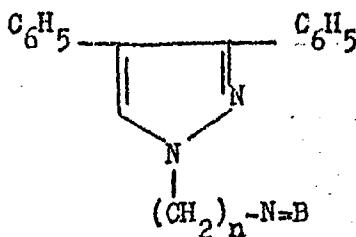
Esta invención se relaciona con 1-amino-2-quilo inferior-3,4-difenil-1H-pirazoles, útiles como agentes antidepresivos y analgésicos.

Rosenthal, Arch. Intern. Pharmacodynamie, 96, 220-230 (1953) da a conocer el 1-(2-aminostil)-3,5-difenil-1H-pirazol que tiene actividad anestésica local; Grandberg y otros, Zh. Obshch. Khim. 31, 3700-3705 (1961); C.A. 57 9839 (1957); da a conocer el 1-(3-aminopropil)-3,5-difenil-1H-pirazol para el cual no se asegura utilidad; Torf y otros, Biol. Aktivn. Soedin, Akad. Nauk SSR, 1965, 171-174; C.A. 61, 16329d (1965) da a conocer el 1-(2-dietilaminoetil)-3,5-difenil-1H-pirazol, para el cual no se describe utilidad alguna; Jones y otros, J. Org. Chem. 19, 1428-1434 (1954) da a conocer varios 1-(2-aminostil)-3-fenil-1H-pirazoles que se probaron y se encontró que eran inactivos como agentes estimulantes de secreción gástrica y agentes histamínicos; y Büchi y otros, Helv. Chim., Acta., 38, 670-679 (1955) da a conocer el 1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-4-metil-1H-pirazol para el cual se describe una actividad analgésica.

Sin embargo, no se sugiere en el ramo conocido un grupo

especifico de los 1-amino-alkilo inferior-3,4-difenil-1H-pirazoles dados a conocer y reivindicados en la presente que deban sus actividades antideprimentes analgésicas deseadas a ciertas particularidades estructurales precisas.

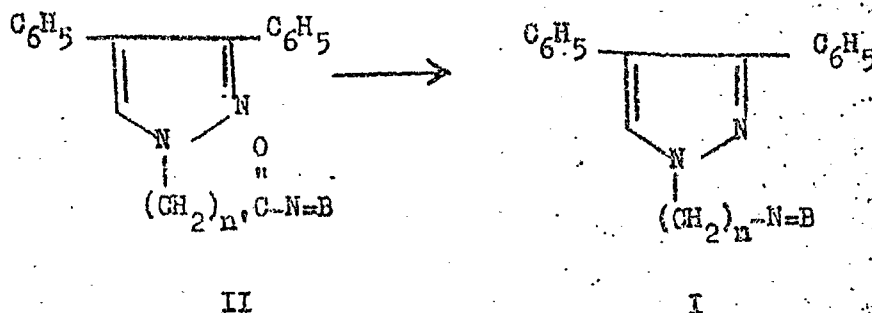
Esta invención se relaciona con los compuestos que tienen la fórmula:



I

y los 1- $\left[3-(N=B)\text{-propil}\right]$ - y 1- $\left[2-(N=B)\text{-etil}\right]$ -3,4-difenil-1H-pirazoles designados químicamente en donde n es 2 y N=B es dietilamino; o en donde n es 3 y N=B es amino, metilamino, dimetilamino o dietilamino. La especie en donde n es 3 y N=B es ya sea dimetilamino o metilamino son particularmente útiles como agentes antideprimentes, mientras que aquellas en donde n es 3 y N=B es amino o dietilamino y aquellas en donde n es 2 y N=B es dietilamino son útiles como agentes analgésicos.

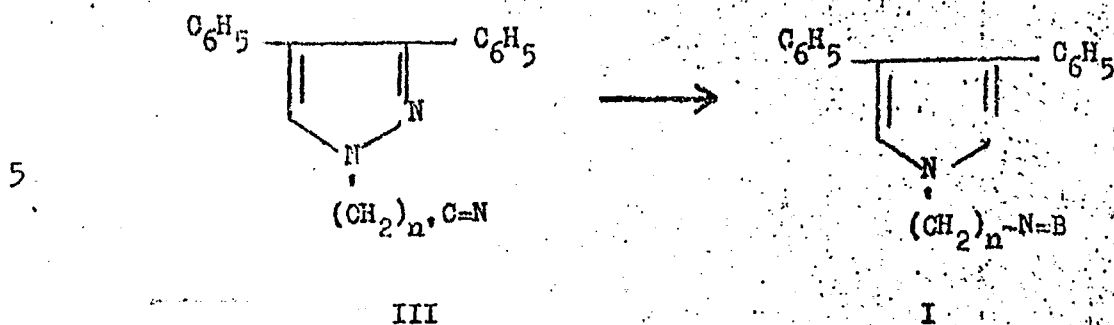
Los compuestos de la fórmula I se preparan reduciendo, con hidruro de aluminio de metal alcalino, una omega- $\left[1-(3,4\text{-difenil-1H-pirazolil})\right]$ -alcanamida inferior que tiene la fórmula II:



en donde n y N=B tienen los significados anteriormente dados,
5 y n' es el siguiente entero inferior con respecto a n. La reacción de preferencia se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, éter de dietilo o tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente -10°C. hasta la temperatura de ebullición del solvente
10 usado. El método es particularmente ventajoso para la preparación de los compuestos en donde n' es 2 y n es 3. Los materiales de partida deseados de la fórmula II se preparan mediante reacción de 3,4-difenilpirazol con un acrilato de alquilo inferior en presencia de una base fuerte, la saponificación del éster resultante, la conversión del ácido resultante en el cloruro
15 de ácidos correspondiente y la reacción del último con una amina apropiada en presencia de un aceptor de ácido, v. gr., piridina.

Otro método para preparar los compuestos de la fórmula I consiste de reducir con hidrógeno a través de un catalizador
20 de níquel de Raney en presencia de amoníaco, un 1-(ciano-alquilo inferior)-3,4-difenil-1H-pirazol de la fórmula III a fin de producir los compuestos correspondientes en donde N=B es amino. Si los compuestos en donde N=B es metilamino, dimetilamino o dietilamino son los compuestos deseados, entonces la reacción
25 se lleva a cabo en presencia de metilamina, dimetilamina o

dietilamina, respectivamente. El método se ilustra mediante la siguiente reacción:

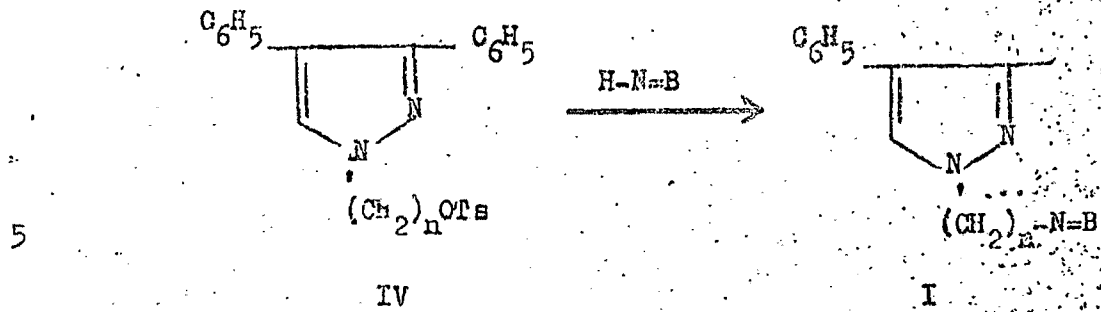


10 en donde n y n' tienen los significados anteriormente dados, y N=B es amino, metilamino, dimetilamino o dietilamino. La reducción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo un alcohol inferior, a temperatura ambiente, y a presiones de hidrógeno dentro de la escala de 3.515 a aproximadamente 6.327 kilogramos por centímetro cuadrado. El método es particularmente ventajoso para la preparación de los compuestos en donde n es 3.

15

Los materiales de partida de la fórmula III en donde n' es 2 se prepara mediante reacción del 3,4-difenilpirazol con acrilonitrilo en presencia de una base fuerte.

20 Un tercer método para preparar los compuestos de la fórmula I consiste de hacer reaccionar un 1-[3-(tosiloxi)propil]- o 1-[2-(tosiloxi)etil]-3,4-difenil-1H-pirazol que tiene la fórmula IV, con una amina apropiada, H-N=B, tal y como se representa mediante la siguiente reacción:



10 en donde n y N=B tienen los significados anteriormente dados. La reacción se lleva a cabo calentando una mezcla de compuestos de la fórmula IV con la amina en un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetonitrilo, o un alcohol inferior, a una temperatura de aproximadamente 100° a aproximadamente 150°C.

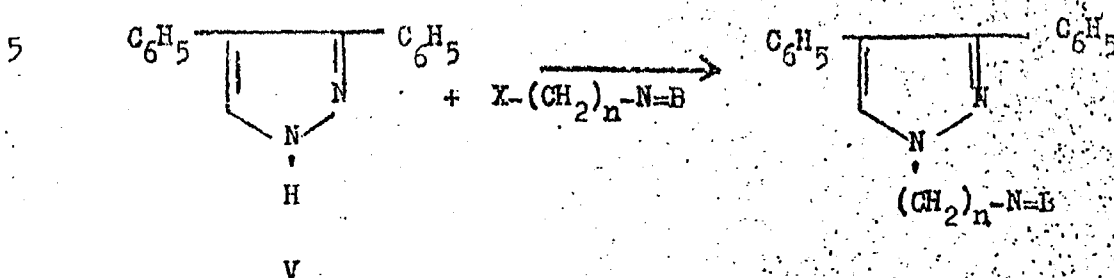
15 Los intermedios de la fórmula IV se preparan mediante condensación de formildesoxibenzoina [Russell y otros, J. Am. Chem. Soc. 76, 5714-5718 (1954)] con una omega-hidroalquilhidrazina seguido por reacción de 1-(3-hidroxi-propil)-3,4-difenil-1H-pirazol resultante o 1-(2-hidroxi-etil)-3,4-difenil-1H-pirazol con un haluro de toluensulfonilo en presencia de piridina.

20

Otro método para preparar los compuestos de la fórmula I consiste de hacer reaccionar un 3,4-difenil-1H-pirazol con una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o éter de dietilo, y hacer reaccionar

25

la sal de sodio resultante con una halo-alkilamina inferior apropiada en el mismo sistema de solventes a la temperatura de reflujo del mismo. El método se ilustra mediante la siguiente reacción:



10 en donde n y N=B tienen los significados anteriormente dados, y X representa halógeno.

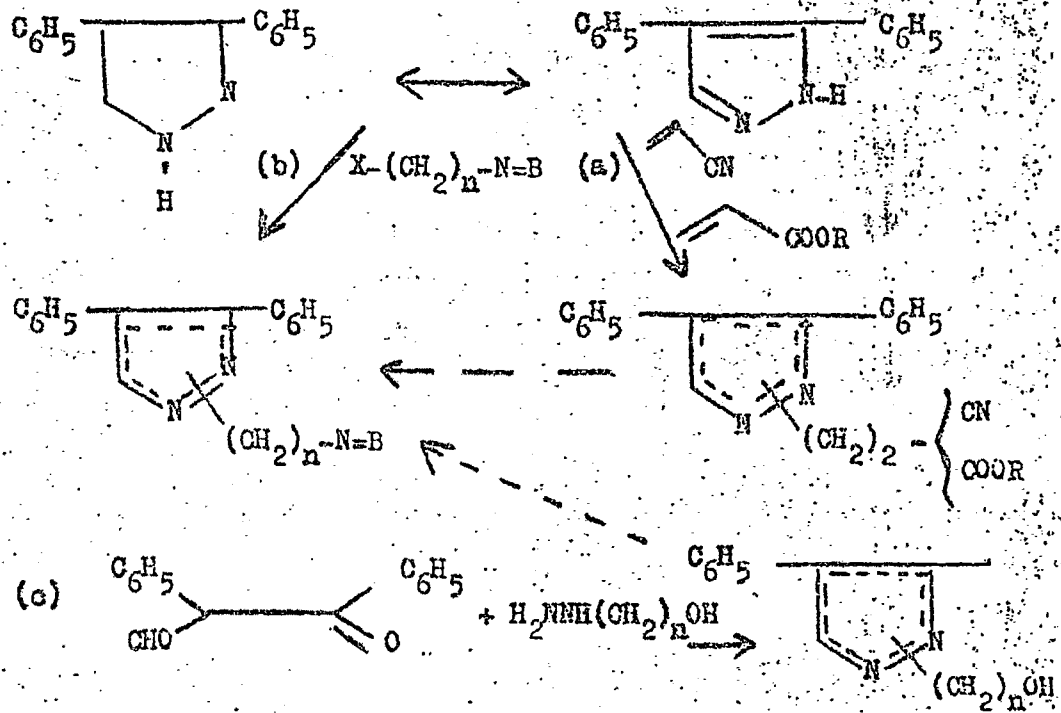
Otro método para preparar los compuestos de la fórmula I en donde n es 3 y N=B es dimetilamino consiste de reducir cualesquiera de ellos con ácido fórmico o con hidrógeno en presencia de un catalizador, una mezcla de 1-(3-aminopropil)-3,4-difenil-1H-pirazol y por lo menos dos equivalentes de formaldehído. La reacción de preferencia se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, un alcohol inferior tal como etanol. Un método preferido consiste de reducir la mezcla de reacción con hidrógeno sobre un catalizador a una presión de hidrógeno de 3.515 a 6.327 kilogramos por centímetro cuadrado y un catalizador preferido es el óxido de platino.

15

20

25 Como se ha indicado en lo que antecede, la preparación de los productos finales de la fórmula I requiere ya sea

la alquilación del 3,4-difenilpirazol mediante adición e Michael de un acrilato de alquilo inferior o acrilonitrilo [que se designa aquí Método (a)]; la alquilación de 3,4-difenilpirazol con un halo-alkilamina inferior en presencia de un aceptor de ácido [que se designa aquí Método (b)]; o la introducción de un grupo hidroxi-alkilo inferior en la posición 1 del 3,4-difenilpirazol mediante condensación de la desoxibenzoína con una omega-hidroxi-alkilhidrazina inferior [que se designa aquí Método (c)]. Estas distintas transformaciones se muestran esquemáticamente en el siguiente diagrama de elaboración:



en donde n, N=B y X tienen los significados anteriormente dados.

Del diagrama de elaboración anteriormente citado, se verá que todos los tres métodos dan por resultado la formación de una mezcla de los productos de 3,4-difenilo y de 4,5-difenilo. En los métodos (a) y (b), estas mezclas resultan de la alquilación de una de las dos formas tautoméricas posibles del material de partida de difenilpirazol. En el método (c), las mezclas resultan de la falta de selectividad de reacción de la cetona y grupos de carbonilo de aldehído del material de partida de formildesoxibenzoina. Hablando en términos generales, la alquilación con un acrilato de alquilo inferior o con acrilonitrilo [Método (a)] produce aproximadamente 85 por ciento del 3,4-difenil-isómero deseado; la alquilación con una halo-alquilamina inferior [Método (b)] produce aproximadamente una mezcla de 50:50 de isómeros; y el método (c) parece ser que favorece la formación del 3,4-isómero. En cualquier caso, es necesario separar la 3,4- y 4,5-isómeros uno del otro en cierto punto en la síntesis total independientemente del método usado.

Las asignaciones estructurales para las 3,4 y 4,5-difenil-isómeros se efectúan sobre la base de sus espectros ultravioleta y de resonancia magnética nuclear y su comportamiento durante cromatografía de gas. Por lo tanto, pueda verse una relación constante y no ambigua entre los isómeros en los espectros ultravioleta. Un miembro de cada par de

isómeros muestra máximos de absorción a 223 nm y a 249±2 nm, mientras que el otro muestra máximos de absorción a 227±2 y 252±1 nm en etanol al 95 por ciento. Además, los coeficientes de extinción generalmente son mayores para el miembro 227/252 del par. Por lo tanto, los espectros ultravioleta pueden usarse para identificar un isómero una vez de cualquier isómero específico de todas las series ha sido asignado de una estructura específica.

Esta asignación puede efectuarse usando los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear. Elguero y Jacquier [J. Chim. Phys. 63, 1242 (1966)] han demostrado que en solventes altamente polares, tales como fosforotriamida de hexametil, el protón en la posición 3, de una serie de pirazoles 1,4-disustituídos siempre queda más allá del protón en la posición 5. Aplicando esto a la serie presente, conduce a la asignación de la sustitución de 3,4-difenilo a los miembros de la serie con los máximos ultravioleta de 227/252 y de la sustitución de 4,5-difenilo a la serie 233/249, puesto que los espectros de resonancia magnética nuclear se obtiene la misma absorción descendente del protón en la posición 5 para el isómero 3,4-difenilo, estando ausente la absorción ascendente desde la posición 3. Por el contrario, se obtiene la absorción ascendente del protón en la posición 3 para el isómero de 4,5-difenilo, mientras que se está ausente la absorción descendente desde el protón en la posición 5.

En los espectros de resonancia magnética nuclear, una relación completamente regular y predecible entre los miembros de un par se obtiene también para desplazamientos químicos de los protones de metileno adyacentes al átomo de nitrógeno y la posición 1 del anillo de pirazol. El isómero de 3,4-difenilo siempre se encuentra en relación descendente, con respecto al isómero de 4,5-difenilo.

Finalmente los períodos de tiempo de retención de los isómeros en la cromatografía de gas reflejan la dicotomía anteriormente citada que se encuentra en los datos espectrales teniendo el 3,4-isómero del período de tiempo de retención más prolongado en todos los casos.

Debido a la presencia de un agrupamiento de amino básico, la forma de la base libre representada mediante la fórmula I anterior reacciona con los ácidos orgánicos e inorgánicos, para formar las sales de adición de ácido. Las formas de la sal de adición de ácido se preparan a partir de cualquier ácido orgánico o inorgánico. Se obtienen de manera convencional por ejemplo, ya sea mediante mezclado directo de la base con el ácido o, cuando esto no es apropiado, disolviendo ya sea cualesquiera o ambos de la base y el ácido separadamente en agua o en un solvente orgánico y mezclando las dos soluciones, o disolviendo tanto la base como el ácido juntos en un solvente. La sal de adición de ácido resultante se aísla mediante filtración y es insoluble en el medio de reacción, o mediante

evaporación del medio de reacción para dejar como un residuo la sal de adición del ácido. Los residuos de ácido o aniones en estas formas de sal por si no son novedosas ni críticas y por lo tanto, puede ser cualesquiera de los aniones de ácido o sustancias semejantes al ácido capaces de formar la sal con la base.

Los ácidos representativos para la formación de las sales de adición de ácido incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido trifluoacético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido tánico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piromárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido ascórbico, penicilina, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido 3,5-dinitrobenzoico, ácido antranílico, ácido cólico, ácido 2-piridincarboxílico, ácido pamóico, ácido 3-hidroxi-2-naftóico, ácido pírico, ácido quínico, ácido trópico, ácido 3-indolacético, ácido barbitúrico, ácido sulfámico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido isetiónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido butilarsónico, ácido metanfósónico, resinas acídicas, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido arsénico, y semejantes.

Todas las sales de adición de ácido son útiles como fuentes de las formas de base libre, mediante reacción con una

bases inorgánicas. De esta manera se apreciará que si una o más de las características, tales como solubilidad, peso molecular, apariencia física, toxicidad o características semejantes de una base determinada o una sal de adición de ácido de la misma, hacen que estas formas sea inapropiada para el objeto a que se destina, puede convertirse fácilmente en otra forma más apropiada. Para fines farmacéuticos, las sales de adición de ácido de los ácidos relativamente no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido láctico, el ácido tartárico, y ácidos semejantes desde luego se emplearán.

Como se ha indicado en lo que antecede, en procedimientos de prueba farmacológicos normales, los compuestos de la fórmula I anterior en donde n es 3 y N=B es metilamino o dimetilamino y las sales de adición de ácido de los mismos, se ha encontrado que son útiles, como agentes antidepresivos mientras que los compuestos de la fórmula I anterior en donde n es 3 y N=B es amino o dietilamino y aquellos en donde n es 2 y N=B es dietilamino se han encontrado útiles como analgésicos.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse de la misma manera que los agentes antidepresivos y analgésicos conocidos, es decir, ya sea parenteral u oralmente en cualesquiera de las formas farmacéuticas convencionales, tales como por ejemplo soluciones, suspensiones, pastillas, cápsulas y semejantes.

Las propiedades útiles de los compuestos de esta invención se demostraron mediante procedimientos farmacológicos normales que se llevan a cabo fácilmente mediante técnicos que tienen destreza general en los procedimientos de pruebas farmacológicas de manera que la determinación efectiva de los datos biológicos numéricos que son definitivos para el compuesto de prueba específico pueden asegurarse sin necesidad de experimentos extensos.

El procedimiento de prueba utilizado para determinar la actividad antideprimente de los compuestos de la invención se describe de la siguiente manera: Unos ratones Macho Swiss-Webster (Taconic Farms) que pesan de 19 a 24 gramos se dividieron en cuatro grupos de nueve a diez ratones por grupo. Se administraron a los primeros tres grupos del compuesto de prueba a dosis respectivas de 64, 16 y 4 miligramos por kilogramo, se disolvieron en agua o en una sal de adición de ácido soluble en agua, o en una suspensión de goma tragacanto al 1 por ciento. El cuarto grupo recibió solamente un vehículo. Cuatro horas después de haberse administrado el medicamento todos los animales de control y de prueba se suministraron con medicamentos de 50 miligramos por kilogramo (i.p.) de tetrabenazina y se colocaron en una jaula de actividad de celda fotoeléctrica [descrita por Harris y otros, Psychon. Sci., 4, 267 (1966)] equipada con un contador numérico para registrar el número de veces en que se interrumpe durante el período de prueba un haz luminoso que incide sobre una celda fotoeléctrica. Comen-

zando a los treinta minutos después de administrarse el medicamento de tetrabenazina, las unidades de celda fotoeléctricas, se activaron y las cuentas de la celda fotoeléctrica se registraron a través de un período de cincuenta minutos. Los compuestos luego se registraron como siendo activos o inactivos definiéndose en la actividad, como una diferencia significativa (nivel de .05 o menos,) entre las cuentas de la celda fotoeléctrica al grupo que recibió la droga y del grupo de control de acuerdo con la prueba de probabilidad estadística de Kruskal-Wallis.

Los procedimientos de prueba usados para determinar las actividades analgésicas de los compuestos de la invención se han descrito detalladamente en el ramo anterior y son los siguientes: La prueba de restricción abdominal inducida con acetilcolina que es una prueba de selección analgésica primaria para medir la capacidad de un agente de prueba para suprimir la restricción abdominal inducida por acetilcolina en los ratones descrita por Collier y otros, Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 32, 295 (1968) y la prueba de contorsión inducida por p-quinona de fenilo que es también una prueba de selección analgésica primaria, que se designa para medir la capacidad de un agente de prueba para impedir la contorsión inducida por p-quinona de fenilo en los ratones, descrita por Pearl y Harris, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 154, 319-323 (1966).

Las estructuras de los compuestos de esta invención se establecieron mediante los modos de síntesis, mediante ana-

lisis elementales y mediante espectros ultravioleta, infrarojos y de resonancia magnética nuclear. El curso de las reacciones y la homogeneidad de los productos se aseguraron mediante cromatografía de capa delgada.

5 La manera y el procedimiento para llevar a cabo y usar la invención, la mejor manera propuesta por el inventor para llevar a cabo la invención se describirán ahora a fin de permitir que cualquier persona experta en el ramo pueda llevar a la práctica de usar la misma. Las temperaturas de fusión están sin corregir a no ser que se manifieste lo contrario.

Preparación de Intermedios

Preparación 1

15 A una solución de 22 gramos (0.1 mol) de 3,4-difenilpirazol en 150 mililitros de dioxano se añadieron 10 mililitros de Triton B (hidróxido de bencil-trimetilamonio) y la solución luego se trató con gotas con 26.3 mililitros (0.4 moles) de acrilonitrilo mientras que la temperatura se mantenía de 40°
20 a 45°C. La mezcla se agitó durante veinte minutos adicionales a temperatura ambiente, se acidificó mediante la adición de 3 mililitros de ácido acético y se vació en 700 mililitros de hielo/agua. La mezcla luego se trató con 200 mililitros de acetato de etilo y aproximadamente una cucharada de cloruro de sodio, se agitó y se filtró para remover un material precipita-

de insoluble. La capa orgánica se separó del material filtrado y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se sometieron a tratamiento con carbón vegetal se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un aceite de color rojo que se cristalizó de 60 mililitros de metanol. De esta manera se obtuvieron 13.82 gramos del material, de temperatura de fusión de 90° a 103°C. que, después de someterse a análisis cromatográfico de gas mostró la presencia de dos isómeros en una relación de 13/87 que consistían del 13 por ciento del isómero de 4,5-difenilo y 87 por ciento del isómero de 3,4-difenilo del 1-(2-cianoetil)-difenil-1H-pirazol.

En otra prueba, una suspensión diluida de 7.7 gramos (0.14 moles) de hidróxido de potasio y 805 gramos (3.65 moles) de 3,4-difenilpirazol en 3.4 litros de etanol se agitó rápidamente mientras que se trataba con 292 mililitros (4.4 moles) de acrilonitrilo que se había añadido por gotas a través de un período de dos horas. Cuando se completó la adición, la agitación se continuó durante dos horas, mientras que se enfriaba en un baño de hielo externo y la mezcla luego se dejó reposar durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió luego de nuevo a temperatura de 0°C. y el producto sólido se recogió y se secó para proporcionar 723 gramos del material de temperatura de fusión de 103° a 108°C. La recristalización del último de etanol proporcionó 681 gramos de material, de temperatura de fusión de 108° a 111°C. (temperatura de reblandecimiento de 106°C.) que se demuestra mediante cromatografía

de fase de vapor como siendo del 92 al 93 por ciento del 3,4-
isómero y de 6 a 7 por ciento del isómero de 4,5-difenilo del
1-(2-cianostil)-difenil-1H-pirazol.

Preparación 2

5 A una solución de 28 gramos (0.127 moles) de 3,4-
difenilpirazol en 130 mililitros de dioxano se añadieron 11
mililitros de Triton B. La solución luego se trató por gotas
a temperatura ambiente con 45 mililitros de acrilato de metilo
a través de un período de aproximadamente quince minutos.

10 La mezcla se agitó durante una hora y cuarenta y cinco minutos
adicionales, se acidificó hasta un pH de 5.5 con ácido acético
y luego se vació en hielo. La mezcla se trató de la manera
descrita en lo que antecede en la Preparación 1 para propor-
15 cionar 40 gramos de una mezcla de beta-[1-(3,4-difenil-1H-
pirazolil)]propionato de metilo y beta-[1-(4,5-difenil-1H-
pirazolil)]propionato de metilo como un aceite.

20 La mezcla cruda obtenida en lo que antecede se disol-
vió en aproximadamente 80 mililitros de metanol, como la solu-
ción se trató con 130 mililitros de una solución de hidróxido
de potasio de concentración 2N en metanol y luego se sometió
a reflejo durante dos horas. El volumen del solvente luego se
removió al vacío y el residuo se trató con ácido clorhídrico
diluido y acetato de etilo. Al enfriarse la mezcla se solidi-
ficó formando una masa de color blanco que se trituró con agua
25 y se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico. El material só-

POOR
QUALITY

lido se recogió mediante filtración para proporcionar 40.1 gramos de una mezcla que consistía esencialmente de aproximadamente 85 por ciento de ácido beta-1-(3,4-difenil-1H-pirazolil)propiónico y 15 por ciento de ácido beta-1-(4,5-difenil-1H-pirazolil)propiónico. El material crudo se formó en una suspensión espesa con acetonitrilo y se filtró para proporcionar 30.1 gramos del isómero de 3,4-difenilo puro de temperatura de fusión de 184.5° a 187°C.

El último (7.0 gramos, 0.024 moles) se formó en una suspensión espesa en 50 mililitros de cloroformo y la suspensión espesa se añadió a 3.22 gramos (0.027 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se sometió a reflajo durante aproximadamente una hora con agitación, luego se sometió a tratamiento con carbón vegetal, se filtró y el solvente se removió al vacío del material filtrado. El residuo se disolvió en 50 mililitros de tetrahidrofurano y la solución se añadió por gotas con agitación a una solución de 25 mililitros de dimetilamina de concentración 6N en tetrahidrofuranomientras que la temperatura se mantenía a aproximadamente 0° a 10°C. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se sometió a reflajo durante una hora y se vació en 150 mililitros de hielo y agua y se extrajo en 3 porciones de 50 mililitros de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con agua y luego con carbonato de potasio al 10 por ciento, luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se absorbie-

5
10
15
20
25
con hasta sequedad para proporcionar 6 gramos de un aceite de color amarillo pálido. El último se cromatografió en 500 gramos de gel de sílice en acetato de etilo con elución de acetato de etilo. Después de la remoción de aproximadamente 750 miligramos del material, la elución se cambió a metanol al 5 por ciento en etanol para proporcionar 3.50 gramos del material con un $R_f=0.31$ que consistía de beta-1-(3,4-difenil-1H-pirazolil)-N,N-dimetilpropionamida como una goma de color amarillo.

Preparación 3

15
20
25
Una solución de 105 gramos (0.47 moles) de formil-desoxibenzoina y una cantidad equivalente molar de 2-hidroxi-etilhidrazina en 450 mililitros de etanol absoluto se calentó a reflujo durante dos y media a tres horas, y luego se enfrió y el sólido que se precipitó se recogió mediante filtración. El material filtrado se absorbió hasta sequedad para proporcionar un aceite de color pardo que se disolvió en cloroformo, se lavó con agua y luego se evaporó hasta sequedad para proporcionar 53 gramos de un material cristalino que tenía una temperatura de fusión de 99° a 105°C. El último se recristalizó de una solución de aproximadamente 40 mililitros de dicloruro de etileno y 100 mililitros de pentano para proporcionar 46.5 gramos de 1-(2-hidroxi-etil)-3,4-difenil-1H-pirazol, de temperatura de fusión de 102° a 103°C. que se demuestra

mediante cromatografía de gas como siendo el isómero de 3,4-difenilo con una pureza de aproximadamente 97 al 98 por ciento.

Una solución de 32.6 gramos (0.12 moles) del último en 130 mililitros de piridina se mezcló con una solución de 24.5 gramos (0.13 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 75 mililitros de piridina y la solución se almacenó en un refrigerador durante aproximadamente dieciocho horas. El sólido que se separó se recogió mediante filtración y el material filtrado se vació en aproximadamente cinco volúmenes de hielo/agua. La mezcla se dejó reposar a temperatura de aproximadamente 0°C. durante dos horas, y luego el líquido se decantó del sólido gomoso que se formó en una suspensión espesa con éter para dejar un material sólido que se formó en una suspensión espesa con metanol frío para proporcionar 15 gramos de 1-(2-(4-toluensulfonilo)-etil)-3,4-difenil-1H-pirazol, temperatura de fusión de 109° a 110°C. como un sólido blanco.

Preparación de los Productos Finales

Ejemplo 1

A. a una suspensión espesa de 13.8 gramos (0.05 moles) de 1-(2-cianoetil)-3,4-difenil-1H-pirazol que se describe en la preparación 1 anterior en una solución de 100 mililitros de metanol que contiene amoníaco anhidro se añadió una cantidad pequeña de un catalizador de níquel de Raney y la mezcla

POOR
QUALITY

se redujo en un agitador Parr a una presión de hidrógeno de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de tres días, la mezcla se filtró y el material filtrado se absorbió hasta sequedad dejando un residuo que se disolvió en 40 mililitros de isopropanol y 30 mililitros de acetato de isopropilo. La solución se trató con 20 mililitros de cloruro de hidrógeno de concentración 5.7N en etanol y el sólido que se separó se recogió, se enjuagó con un solvente adicional y se secó para proporcionar 15.2 gramos del dihidrocloruro de 1-(3-amino-propil)-3,4-difenil-1H-pirazol, de temperatura de fusión de 177° a 188°C. que se muestra mediante cromatografía de gas como siendo el isómero de una pureza del 94 por ciento.

B. Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en la parte anterior, 27.3 gramos (0.1 mol) del 1-(2-ciano-etil)-3,4-difenil-1H-pirazol 87 por ciento puro se describe en la preparación 1 anterior en una solución de metilamina en etanol se redujo con hidrógeno a través de un catalizador de níquel de Raney a presión de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado y el producto después de aislarse de la manera descrita en la parte A se convirtió en la sal de hidrocloruro que se recristalizó de etanol. Se obtuvieron de esta manera, 5.9 gramos del hidrocloruro de 1-(3-(N-metilamino)propil)-3,4-difenil-1H-pirazol de temperatura de fusión de 124° a 132°C.

C. Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito

5 en la parte A anterior, en tres pruebas separadas, las porciones de 100 gramos (0.36 moles) del 1-(2-cianoetil)-3,4-difenil-1H-pirazol del 92 al 93 por ciento puro que se describe en la Preparación 1 anterior en una solución que contenía 110 a 120 gramos de metilamina en 960 mililitros de etanol se redujeron a través de 5 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y el producto se convirtió primero en la sal de oxalato (temperatura de fusión de 140° a 143°C.) que se reconvirtió en la base libre y la último se convirtió en la sal de dihidrocloruro que se recristalizó de isopropanol para proporcionar un rendimiento total de todas las tres pruebas de 262 gramos de dihidrocloruro de 1-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-3,4-difenil-1H-pirazol de temperatura de fusión de 183° a 185°C. (temperatura de reblandecimiento de 175°C.). El último se calculó mediante cromatografía de capa delgada que contenía un total de impureza del 1 a 2 por ciento (Véase el Ejemplo 2).

Ejemplo 2

20 A una suspensión espesa agitada de 0.42 gramos de (0.11 moles) de hidruro de aluminio de litio en 50 mililitros de tetrahidrofurano se añadieron 3.5 gramos (0.011 moles) de beta-[1-(3,4-difenil-1H-pirazolil)]-N,N-dimetilpropionamida y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante aproximadamente dieciocho horas. La mezcla de reacción luego se decompuso mediante la adición cuidadosa de 0.4 mililitros de agua seguido por 0.6 mililitros de hidróxido de sodio al diez por

25

ciento, seguido por un mililitro adicional de agua. La mezcla se agitó durante una hora y luego se filtró del producto filtrado se absorbió hasta sequedad al vacío. El residuo, que consistía de 3.0 gramos de un aceite de color amarillo, se disolvió en acetato de isopropilo y la solución se trató con 4 mililitros de una solución de cloruro de hidrógeno de concentración 6N en etanol. El sólido que se separó se recogió y se recristalizó de isopropanol que contenía una cantidad adicional de cloruro de hidrógeno en etanol. De esta manera se obtuvieron 1.2 gramos del dihidrocloruro de 1-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3,4-difenil-1H-pirazol, de temperatura de fusión de 170° a 174°C.

Ejemplo 3

Una mezcla de 29.5 gramos (0.073 moles) de 1-(2-(4-toluensulfoniloxi)etil)-3,4-difenil-1H-pirazol y 103 mililitros de dimetilamina en 400 mililitros de acetonitrilo se calentó en una autoclave durante nueve horas a temperatura de 120° a 130°C. La mezcla de reacción se lavó para extraerse de la autoclave con acetonitrilo, y la mezcla luego se absorbió hasta sequedad al vacío. El residuo se suspendió en 800 mililitros de acetato de etilo y la suspensión se lavó con agua que contenía una cantidad pequeña de hidróxido de sodio. La capa orgánica luego se lavó con salmuera, se secó y se absorbió hasta sequedad para proporcionar 28 gramos de un aceite de

color pardo que se destiló al vacío. La fracción recogida a temperatura de 81° a 100°C./0.01 mililitro (15.3 gramos) se disolvió en éter de dietilo y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol. El sólido que se separó se recristalizó de acetona para proporcionar 10.5 gramos de hidrocioruro de 1-2-(N,N-dietilamino)etil-3,4-difenil-1H-pirazol de temperatura de fusión de 147° a 148°C.

Ejemplo 4

10 Una mezcla de 4.2 gramos (0.1 mol) de hidruro de sodio de 100 mililitros de tetrahidrofurano y 22.0 gramos (0.1 mol) de 3,4-difenilpirazol en 150 mililitros de tetrahidrofurano se calentó con agitación hasta que se obtuvo una solución cristalina. La mezcla luego se trató con 14.9 gramos
15 de N-(3-cloropropil)-N,N-dietilamina. La solución se sometió a reflujo durante treinta horas, y luego se filtró y se depuró hasta sequedad al vacío. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se extrajo en ácido clorhídrico y se diluyó y la solución
20 acídica se elevó una vez con acetato de etilo y se neutralizó con carbonato de potasio. La mezcla acuosa luego se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron dos veces con salmuera, se secaron y se absorbieron hasta sequedad para proporcionar 20.4 gramos de un aceite de color
25 amarillo. El último se disolvió en éter de dietilo, se trató con una cantidad equivalente molar de cloruro de hidrógeno

metanólico, y el sólido que se separó después de enfriarse se recogió y se secó para proporcionar 20.2 gramos de hidrocloreto crudo. El último se reconvirtió en la base libre que se disolvió en cloroformo y la solución de cloroformo se lavó cuatro veces con porciones de 125 mililitros de agua. La capa orgánica luego se secó, se absorbió hasta sequedad y el residuo se redisolvió en éter de dietilo y se trató de nuevo con un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico. De esta manera se obtuvieron 16.5 gramos de una mezcla de 1:1 de hidrocloreto de 1- $\sqrt{3}$ -(N,N-dietilamino)-propil-3,4-difenil-1H-pirazol y el compuesto de 4,5-difenilo isomérico correspondiente, de temperatura de fusión de 143° a 146°C.

El último (800 miligramos) se disolvió en metanol y se aplicó a cuatro placas de cromatografía de capa delgada de gel de sílice de 20 por 40 centímetros. Las placas se eluyeron con una solución al 19:1 de hidróxido de amonio concentrado/etanol al 95 por ciento, y la tercera parte superior de la placa, que contenía un material con el valor de R_f más elevado, se cortó de las dos terceras partes inferiores de la sección, y ambas secciones se extrajeron separadamente con una solución de 1:1 de cloroformo/metanol. La fracción que tenía el valor de R_f más elevado se demostró mediante cromatografía de gas que era el isómero de 4,5-difenilo puro del 97 al 99 por ciento y la fracción de valor de R_f menor se demostró que era una mezcla de 82/18, de 3,4-/4,5-isómero. La fracción con el valor de R_f más elevado originalmente

5 obtenida como un aceite se recristalizó de acetona/hexano para proporcionar 75 miligramos de hidrocloruro de 1-(3-(N,N-dietilamino)propil)-4,5-difenil-1H-pirazol, temperatura de fusión de 148° a 149°C. que se demuestra mediante cromatografía de gas como siendo el 4,5-isómero al 99.8 por ciento.

10 La fracción de valor de R_f menor, después de recristalización repetida de acetona/hexano, proporcionó 103 miligramos de hidrocloruro de 1-(3-(N,N-dietilamino)propil)-3,4-difenil-1H-pirazol, de temperatura de fusión de 165° a 166°C. que se demuestra mediante cromatografía de gas como siendo el 3,4-isómero 98 por ciento puro. (Obsérvese que las sales de hidrocloreto de ambos isómeros se sometieron a cromatografía y separación a pesar del uso de hidróxido de amonio concentrado en la elución).

15

Ejemplo 5

20 Una solución de 11.5 gramos (0.04 moles) de 1-(3-aminopropil)-3,4-difenil-1H-pirazol y 60 mililitros de formaldehído al 35 por ciento en 125 mililitros de etanol se redujo en un agitador Parr a través de 500 miligramos de óxido de platino a presión de hidrógeno de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. La reducción se interrumpió después de la absorción de 2.038 kilogramos por centímetro cuadrado, se

25

añadieron otros 500 miligramos del catalizador y la reducción se continuó hasta que se habían absorbido 2.745 kilogramos por centímetro cuadrado adicionales. La reducción de nuevo se interrumpió, se añadieron una vez más formaldehído y catalizador adicionales y la reducción se continuó hasta que se había absorbido 2.179 kilogramos por centímetro cuadrado finales. La mezcla se trató de la manera descrita en el Ejemplo 1A anterior y el producto se convirtió en la sal de hidrocloreuro para proporcionar dos cosechas que ascendían a 6.6 gramos de dihidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(N,N-dimetilamino)propil-3,4-difenil-1H-pirazol; 4.0 gramos a temperatura de fusión de 178° a 191°C. y 2.6 gramos a temperatura de fusión de 185° a 191°C.

RESULTADOS DE LA PRUEBA BIOLÓGICA

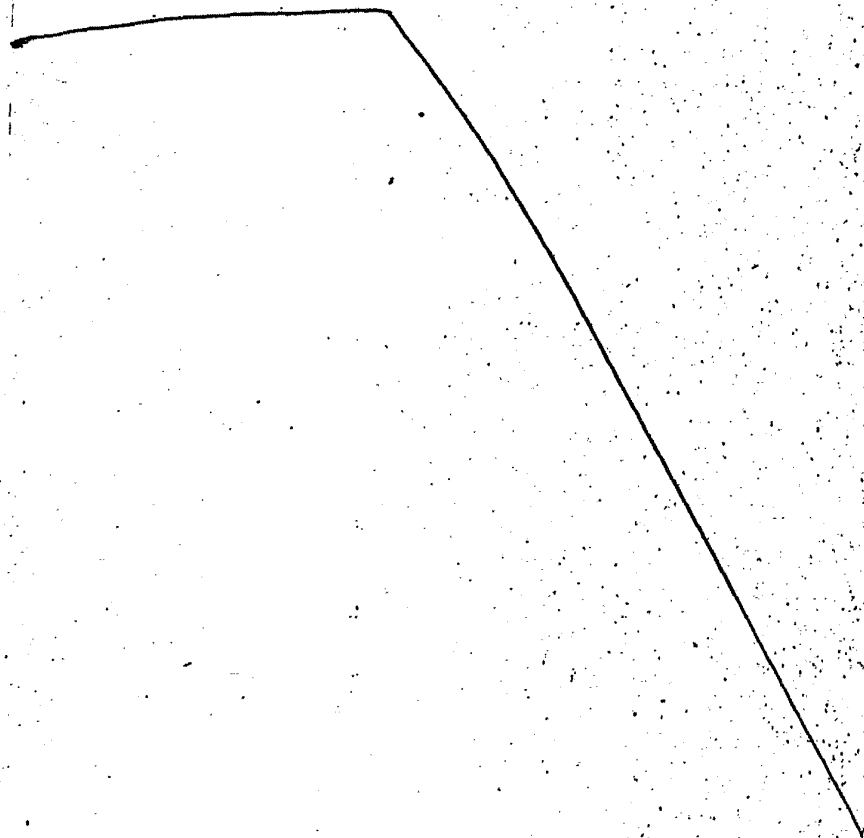
Los resultados obtenidos en las pruebas de contorsiones inducidas con anti-tetrabenazina (TB), acetilcolina (Ach) y fenilquinona (FPQ) en los compuestos de 3,4-difenilo de la invención se dan a conocer en el Cuadro que se dará a continuación. Todos los compuestos de 3,4-difenilo se identifican mediante los números del ejemplo anterior en donde se describen sus preparaciones, y todas las dosis se expresan en miligramos por kilogramo (mg./kg).

<u>Ejemplo</u>	<u>TB</u>	<u>Ach</u>	<u>PFQ</u>
1A	Inactivo (a)	DE ₅₀ = 11 (s.c.)	-
1B	Activo/16, 64 Inactivo/4	-	-
2	Activo/4, 8, 16 Inactivo/2	-	-
5	3B Inactivo (a)	60%/100 (s.c.) 67%/50 (s.c.) 53%/10 (s.c.) DE ₅₀ =29 (p.o)	DE ₅₀ =90 (p.c.)
4	Inactivo (a)	DE ₅₀ =2.2 (s.c.)	

(a) Se probó a 4, 16 y 64 miligramos por kilogramo (p.o.)

10

15



1

5

REIVINDICACIONES

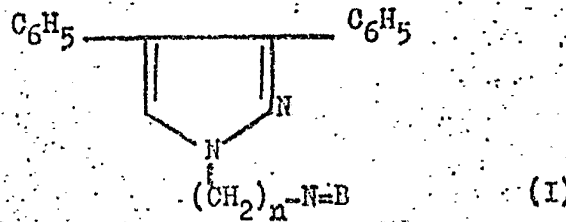
10

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

1. Un procedimiento para preparar l-amino-alquilo inferior-3,4-difenil-1H-pirazoles que tienen la fórmula I

20



25

en donde n es 2 y N=B es dietilamino; o n es 3 y N=B es amino, metilamino, dimetilamino o dietilamino, o una sal de adición de ácido de los mismos, caracterizado por reducir con ácido fórmico o con hidrógeno, en presencia de

1 un catalizador, una mezcla de 1-(3-aminopropil)-3,4-
difenil-1H-pirazol y por lo menos dos equivalentes mola-
res de formaldehído a fin de preparar el compuesto en don-
de n es 3 y N=B es dimetilamino; y, si se desea, conver-
5 tir una base libre obtenida en una sal de adición de áci-
do de la misma.

2. Un procedimiento de conformidad con la reivin-
dicación 1, caracterizado por el hecho de que los materia-
les de partida se seleccionan para preparar un compuesto
10 en donde n es 3 y N=B es dimetilamino o metilamino.

3. Un procedimiento de conformidad con la reivin-
dicación 1, caracterizado por el hecho de que los materia-
les de partida se seleccionan para preparar un compuesto
en donde n es 3 y N=B es amino o dietilamino, o n es 2 y
15 N=B es dietilamino.

4. Un procedimiento para preparar 1-amino-alqui-
lo inferior-3,4-difenil-1H-pirazoles.

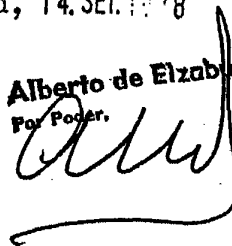
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 14. SEI. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



25
7098
JGA