



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101982900000529</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>17/11/1982</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>17/05/1984</b>

<b>Priorità</b>	3445/81
<b>Nazione Priorità</b>	HU
<b>Data Deposito Priorità</b>	18-NOV-81

Titolo

Nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo [1,5-d]-[1,2,4] triazina e procedimento per la loro preparazione

## DESCRIZIONE

dell'invenzione avente il titolo:

"~~Nuovi~~ spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina e procedimento per la loro preparazione"

a nome della Ditta: ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR, di nazionalità magiara, con sede a Tiszavasvári (Ungheria) e con domicilio eletto presso il mandatario: STUDIO BREVETTI TERESA VECELLIO PIAZZA, a Milano.

Inventori designati: Endre TIHANYI,

Ferenc ANDRÁSI,

Melinda GÁL,

Eleonóra SINEGER,

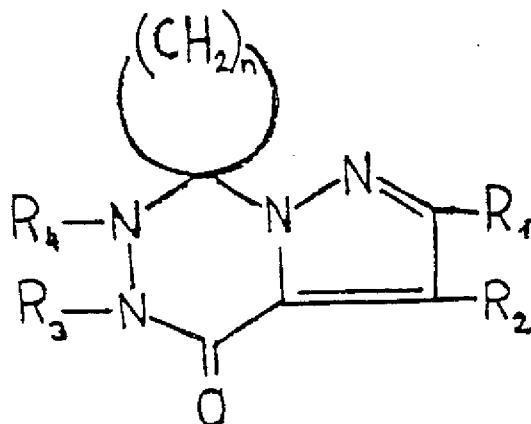
Ödön FEHÉR.

-----  
Depositato il 17 novembre 1982; col N.

**24281A/82**

## RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

L'invenzione si riferisce a nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]-triazina di formula generale I



I

in cui

$R_1$  ed  $R_2$  rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

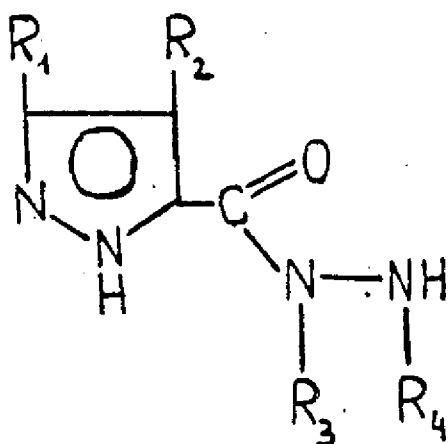
$R_3$  sta per un atomo di idrogeno, per un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, per un alchenile a catena diritta o ramificata con da 2 a 5 atomi di carbonio o per un gruppo benzile;

$R_4$  rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, o un gruppo benzilico non sostituito o mono-alogeno-sostituito o poli-alogeno-sostituito; ed  $n$  significa da 4 a 8;

ed a un processo per la loro preparazione, ed inoltre anche a composizioni farmaceutiche che li contengono.

Il procedimento indicato dall'invenzione è caratterizzato dal fatto che si effettua una reazione fra una idrazide di acido pirazolo-carbossilico di formula generale II

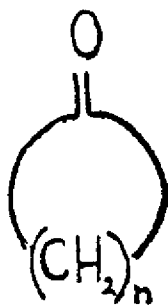
STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO



II

in cui

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come più sopra, ed un chetone ciclico di formula generale III



III

in cui

$n$  ha lo stesso significato come più sopra,

in un solvente o senza alcun solvente,

ed

i composti risultan-

ti di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come più sopra, ma  $R_3$  o  $R_4$  rappresentano un atomo di idrogeno, si alchilano facoltativamente con un composto di formula generale IV

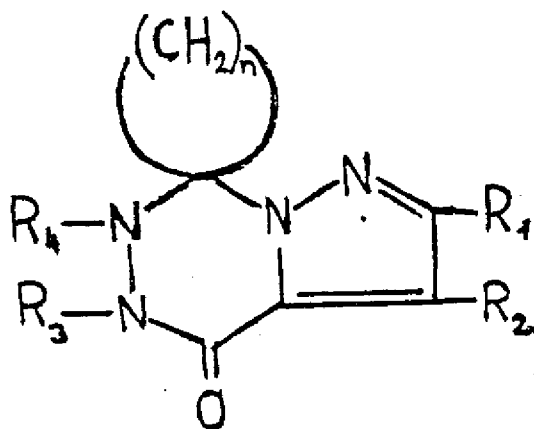
in cui R sta per un alchenile con da 2 a 5 atomi di carbonio o un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio o un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, per un gruppo benzilico non sostituito o monoalogeno-sostituito o polialogeno-sostituito, ed X rappresenta un alogeno o un gruppo 4-metil-fenil-solfonilossi.

I composti dell'invenzione rappresentati dalla formula generale I esplicano pregevoli attività sul sistema nervoso centrale.

---

#### SPIEGAZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione si riferisce a nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]-triazina di formula generale I



in cui

$R_1$  ed  $R_2$  rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

$R_3$  sta per un atomo di idrogeno, per un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, per un alchenile con catena diritta o ramificata con da 2 a 5 atomi di carbonio o per un gruppo benzile;

$R_4$  rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un gruppo benzile oppure un benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno; ed

$n$  significa da 4 a 8;

ed a un procedimento per la loro preparazione, inoltre anche a composizioni farmaceutiche che li contengono.

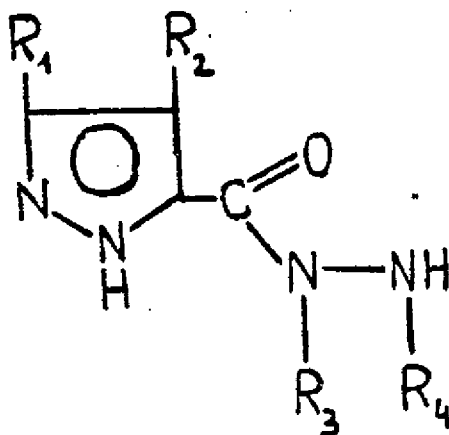
In conformità a ciò,  $R_1$  ed  $R_2$  possono rappresentare un atomo di idrogeno o un gruppo metile,  $R_3$  può stare per un atomo di idrogeno, o per un gruppo metile, etile, isopropile, n-butile, allile o benzile, mentre  $R_4$  può essere un atomo di idrogeno, o un grup

po metile, isopropile, ciclopentile, cicloesile, benzile o 2,6-diclorobenzile.

I composti coperti dalla formula generale I sono nuovi.

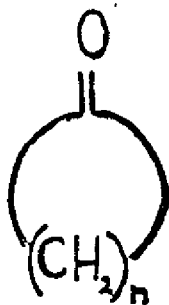
Taluni derivati della pirazolo[1,5-d][1,2,4]-triazina esibenti qualche somiglianza con i composti di formula generale I ma privi della caratteristica di struttura dello spiro-anello, sono composti noti. Essi si preparano mediante la reazione dell'idrazide dell'acido pirazolo-carbossilico corrispondente e dell'estere orto-carbossilico o della formaldeide (J. Am. Chem. Soc. 7, 1148 /1955/, ed Heterocycles 14, 1291 /1980/). La attività farmacologica di questi composti è ignota.

L'invenzione è basata sulla scoperta che i composti di formula generale I esplicano attività terapeutiche pregevoli, in primo luogo sul sistema nervoso centrale, e si possono preparare da materiali di partenza di formula generale II



II

L'invenzione indica un procedimento per la preparazione di nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come più sopra; procedimento che è caratterizzato dal fatto che si effettua una reazione fra una idrazide dell'acido pirazolo-carbossilico di formula generale II, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come più sopra, ed un chetone ciclico di formula generale III



III

in cui  $n$  ha lo stesso significato come più sopra, ed i composti risultanti di formula generale I vengono facoltativamente alchilati.

Secondo un procedimento preferito dell'invenzione, la reazione fra un composto di formula generale II, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come più sopra, ed un composto di formula generale III in cui  $n$  ha lo stesso significato come più sopra, si effettua in un solvente che sia inerte a queste condizioni di reazione, preferibilmente in un

etere come il diossano, o in un idrocarburo come il benzolo, il toluolo, lo xilolo, oppure in un idrocarburo alogenato come il cloroformio, oppure in un miscuglio di tali solventi, oppure senza alcun solvente; ad una temperatura che può andare da 0°C al punto di ebollizione del miscuglio di reazione, preferibilmente nell'intorno del punto di ebollizione del solvente; ed i componenti risultanti di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come più sopra, ma o  $R_3$  o  $R_4$  rappresentano un atomo di idrogeno, si alchilano con un composto di formula generale IV

R - X

IV

in cui R sta per un alchenile con da 2 a 5 atomi di carbonio, un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, per un benzile o per un gruppo benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno, ed X rappresenta un alogeno o un gruppo 4-metil-fenil-solfonilossi;

in un solvente che sia inerte nelle condizioni di reazione applicate, come l'acqua, gli alcanoli, gli idrocarburi, gli idrocarburi alogenati, o nei loro

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

miscugli, in un sistema monofasico o bifasico, o senza alcun solvente, in presenza di una base inorganica e/o organica, ad una temperatura che può andare da 0°C fino al punto di ebollizione del miscuglio di reazione, preferibilmente a temperatura ambiente. Si possono impiegare come basi organiche il metilato di sodio o l'etilato di sodio, l'idrato di tetrabuttil-ammonio, l'idrato di trietil-benzil-ammonio, questa base menzionata per ultima facoltativamente in quantità catalitiche; mentre come basi inorganiche si possono impiegare l'idrato di sodio o l'idrato di potassio.

I composti di formula generale II sono sostanze note o si possono preparare con procedure pubblicate nella letteratura (Gazz. Chim. Ital. 91, 1461-74 /1961/).

I composti di formula generale III sono sostanze note o si possono preparare con metodi noti (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie ("Metodi della chimica organica") Ed. 4, Vol. 17/2a).

I composti di formula generale IV sono sostanze note o si possono preparare con metodi noti (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie ("Metodi della chimica organica") Ed. 4, Vol. 5/4, e Vol. 9).

I composti dell'invenzione, rappresentati dalla

formula generale I e preparati col procedimento qui rivelato, esplicano una pregevole attività sul sistema nervoso centrale.

Il potere farmacologico dei composti di formula generale I è dimostrato sull'esempio dello spiro-  
- $\square$ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil-  
-pirazolo $\square$ 1,5-d $\square$ 1,2,4 $\square$ triazin-4(5H)-one/ $\square$  scel-  
to per questo scopo (Esempio 5). L'attività ipnoti-  
ca è misurata col metodo di Janssen e collaboratori  
(J. Med. Chem. 8, 220 /1965/). I risultati ottenuti  
su varie specie animali sono riassunti nelle tabel-  
le che seguono. Il ketalar (2-(2-clorofenil)-2-metil-  
-ammino-cicloesanone) e l'esobarbital (acido 5-metil-  
-5-esenil-barbiturico) vennero impiegati come compo-  
sti di riferimento.

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECCHIJO P. AZZA  
PIAZZA BOBROMEO, 10 - MILANO

T A B E L L A 1

Effetto ipnotico sui topi. Studio comparativo delle dosi ipnotiche minime ( $H_{\min}$ )

Composto	$H_{\min}$ i.v. mg/kg	Durata me dia del sonno * min.	$LD_{50}$ i.v. mg/kg	Indice terapeutico $IT = \frac{LD_{50}}{H_{\min}}$
Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d]- -[1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	25	6,75	192,5	7,7
Ketalar (2-/2-clorofenil/-2-metil- -ammino-cicloesanone)	25	5,0	62	2,5
Esobarbital (acido 5-metil-5-esenil- -barbiturico)	45 **	7,2	117,5	2,6

$H_{\min}$  = Dose ipnotica minima che induce il sonno in tutti gli animali per un periodo superiore ai 3 minuti.

\* = Nel caso della dose  $H_{\min}$ . \*\* = Con una dose di 40 mg/kg la durata media del sonno è solo di 2,6 minuti.

T A B E L L A 2

Effetto ipnotico sui topi. Studio comparativo dei valori HD<sub>50</sub>

Composto	HD <sub>50</sub> i.v. mg/kg	Durata me dia del * sonno min.	LD <sub>50</sub> i.v. mg/kg	Indice terapeutico IT = $\frac{LD_{50}}{HD_{50}}$
Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d]- -[1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	17,5	2,8	192,5	11
Ketalar (2-/2-clorofenil/-2-metil- -ammino-cicloesanone)	14,5	1,7	62	4,27
Esobarbital (acido 5-metil-5-esenil- -barbiturico)	25	4,1	117,5	4,7

HD<sub>50</sub> = Dose che induce il sonno nel 50 % degli animali.

\* = Nel caso della dose HD<sub>50</sub>.

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

T A B E L L A 3

Effetto ipnotico sui ratti

Composto	HD <sub>50</sub> i.v. mg/kg	Durata me dia del * sonno min.	LD <sub>50</sub> i.v. mg/kg	Indice terapeutico IT = $\frac{LD_{50}}{HD_{50}}$
Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d]- -[1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	16	1,5	275	17
Ketalar (2-/2-clorofenil/-2-metil- -ammino-cicloesanone)	8	1,9	39,4	4,9
Esobarbital (acido 5-metil-5-esenil- -barbiturico)	17,5	4,45	125	7,14

\* Nel caso della dose HD<sub>50</sub>

re è fatto evaporare e si ottengono 2,0 g (il 76,3 %) del prodotto, punto di fusione: da 88 a 90°C.

Metodo b)

Si fanno sciogliere 2,34 g di spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/] in 10,9 ml di una soluzione di idrato di potassio in metanolo (contenuto di idrato potassico 10,25 g/100 ml). A questa soluzione si aggiunge 1 ml di ioduro di etile e si agita per un'ora a temperatura ambiente, poi si aggiunge una ulteriore porzione di 1 ml di ioduro di etile, e si continua ad agitare per altre 2 ore. Infine si lascia a riposo il miscuglio di reazione per la notte. Dopo filtrazione si fa evaporare il filtrato, si riprende il residuo in un miscuglio di 40 ml di cloroformio e di 20 ml di acqua e si separa. Si lava lo strato cloroformico per altre quattro volte con 20 ml di acqua. Si fa essiccare ed evaporare lo strato cloroformico. Resa: 2,30 g (il 90,8 %). Punto di fusione: da 88 a 90°C.

ESEMPIO 7

Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-5-benzil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]

Metodo a)

Si fanno sciogliere 1,17 g di spiro[cicloesan-

T A B E L L A 4

Effetto ipnotico sui conigli

Composto	H <sub>min</sub> i.v. mg/kg	Durata media del sonno * min.	LD <sub>50</sub> i.v. mg/kg
Spiro[ <u>cicloesan-1,7'</u> -/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo[ <u>1,5-d</u> ]- -[ <u>1,2,4</u> ]triazin-4(5H)-one/]	25	6	appross. 325
Ketalar (2-/2-clorofenil/-2-metil- -ammino-cicloesanone)	25	14	> 50

\* Nel caso della dose H<sub>min</sub>

I dati delle Tabelle 1 e 2 mostrano che l'effetto ipnotico del composto dell'invenzione è superiore a quello dell'esobarbital ed è dello stesso ordine di quello del ketalar, la sua tossicità tuttavia è sostanzialmente più bassa di quella di ognuna delle sostanze di riferimento succitate.

Di conseguenza, l'indice terapeutico del composto dell'invenzione, che è un indicatore maggiore del valore terapeutico di un farmaco, è da 2 a 3 volte superiore a quello delle sostanze di riferimento. Misurato nei ratti, l'indice terapeutico è più vantaggioso in ambedue gli esempi (Tabella 3).

Sebbene in una dose di 25 mg/kg il ketalar induca un sonno più lungo nei conigli, già ad una dose di 50 mg/kg l'80 % degli animali muore, mentre ci si può aspettare che il valore  $LD_{50}$  del composto dell'invenzione ammonti a 300 ed a 325 mg/kg (Tabella 4).

E' un vantaggio ulteriore del composto dell'invenzione sugli ipnotici noti il fatto che il periodo post-narcotico che segue il risveglio è piuttosto breve (al massimo da 10 a 15 minuti), e privo di effetti avversi di sorta.

I composti dell'invenzione si possono impiegare come narcotici chirurgici tanto in terapia umana

## ESEMPIO 2

Spiro[      ciclopentan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-  
-pirazolo[  1,5-d  ][  1,2,4  ]triazin-4(5H)-one/  ]

Si riscalda a ricadere per tre ore un miscuglio di 5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazolo-5(3)-carbossilico e di 12,5 ml di ciclo-pentanone. Il miscuglio di reazione viene raffreddato e si aggiungono 75 ml di etere di petrolio (punto di ebollizione da 40 a 70°C). I cristalli formati vengono filtrati, lavati con etere di petrolio e fatti ricristallizzare da un miscuglio di benzolo e di etere di petrolio. Resa: 3,94 g (il 55,2 %). Punto di fusione da 128 a 130°C.

## ESEMPIO 3

Spiro[      cicloeptan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-  
-pirazolo[  1,5-d  ][  1,2,4  ]triazin-4(5H)-one/  ]

Si riscalda a ricadere per 6 ore un miscuglio di 5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazolo-5(3)-carbossilico e di 10 ml di cicloeptanone. I cristalli precipitati dal miscuglio di reazione raffreddato vengono filtrati, lavati con etere di petrolio e fatti ricristallizzare da un miscuglio di benzolo ed etere di petrolio. Resa: 2,93 g (il 36,4 %). Punto di fusione da 80 a 82°C.

quanto anche nella prassi veterinaria. I nuovi composti si possono utilizzare come iniezioni endovenose. La gamma dei dosaggi applicati può essere da 2,5 a 8 mg/kg di peso corporeo.

La preparazione farmaceutica finita può contenere in aggiunta al componente attivo un veicolante liquido non-tossico di uso generale nelle formulazioni farmaceutiche e si può preparare con metodi noti.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione a titolo non limitativo del suo ambito.

#### ESEMPIO 1

Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-  
-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]

Il miscuglio di 9,3 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazol-5(3)-carbossilico e di 19 ml di cicloesanone viene riscaldato a ricadere per due ore. Si raffredda il miscuglio di reazione e si aggiungono agitando 120 ml di etere di petrolio (punto di ebollizione da 40 a 70°C). I cristalli formati vengono filtrati, lavati con etere di petrolio, e si fanno ricristallizzare da isopropanolo dopo l'essiccazione. Resa: 11,85 g (l' 84,4 %). Punto di fusione: da 167 a 169°C.

#### ESEMPIO 4

Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5-dimetil-  
-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]

Si fanno sciogliere 1,5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazolo-5(3)-carbossilico in 7,5 ml di cicloesanone, e si agita la soluzione risultante per 3 ore a temperatura ambiente. La soluzione viene o inoculata con un cristallo o vi viene indotta la cristallizzazione raschiando la parete del matraccio con una bacchetta di vetro, poi si prosegue l'agitazione per altre due ore, si fa filtrare la sospensione e si lavano i cristalli con etere di petrolio. Resa: 1,39 g (il 61,7 %). Punto di fusione: da 70 a 72°C.

#### ESEMPIO 5

Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil-  
-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]

Si aggiungono 0,7 g di sodio metallico, sciolti in 30 ml di metanolo, e 5,6 g di estere metilico dell'acido p-toluensolfonico, a 7 g di spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/] (Esempio 1), sciolti in 90 ml di metanolo. Si agita la soluzione per 3 ore a temperatura ambiente e poi si aggiunge una ulteriore porzione di 0,7 g di sodio metallico, sciol

ti in 30 ml di metanolo e di 5,6 g di estere metilico dell'acido p-toluensolfonico. Si continua ad agitare per altre tre ore a temperatura ambiente. Si filtra il miscuglio, poi si fa evaporare il metanolo. Si riprende il residuo in un miscuglio di 100 ml di cloroformio e di 20 ml di acqua, si separano le fasi e si ripete l'estrazione acquosa per altre tre volte. Si essicca lo strato cloroformico e lo si fa evaporare fino a secchezza. Resa: 6,54 g (1'87,9 %).  
 Punto di fusione: da 80 a 82°C.

ESEMPIO 6

Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-5-  
 -etil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]

Metodo a)

Si fanno sciogliere 2,34 g di spiro[cicloesan-  
 -1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-  
 -[1,2,4-]triazin-4(5H)-one/] (Esempio 1), 3,4 g di idrogenosolfato di tetrabuttil-ammonio e 2 ml di ioduro di etile, in un miscuglio di 20 ml di idrato sodico al 20 % e di 20 ml di cloroformio, e si agita il sistema per 12 ore a temperatura ambiente. Si separano i due strati, si lava lo strato cloroformico sei volte con 3 ml di acqua, poi si fa evaporare previo essiccamento. Il prodotto risultante viene trattato con etere (20 ml) e viene filtrato. L'ete-

-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-  
-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/ (Esempio 1) in 50 ml  
di etanolo e si aggiunge una soluzione di 0,23 g di  
sodio metallico in 10 ml di etanolo, poi si aggiun-  
gono 0,55 ml di cloruro di benzile alla soluzione,  
che si agita per un'ora a temperatura ambiente. Poi  
al miscuglio di reazione si aggiunge una porzione  
ulteriore di 0,55 ml di cloruro di benzile al mi-  
scuglio di reazione e si continua ad agitare per al-  
tre tre ore. Poi si lascia il sistema a riposo per  
la notte. Si filtra il miscuglio e si fa evaporare  
il filtrato. Si riprende il residuo in un miscuglio  
di 20 ml di cloroformio e di 10 ml di acqua, si se-  
parano gli strati e si estrae lo strato cloroformi-  
co per tre volte con 10 ml di acqua. Lo strato clo-  
roformico è fatto essiccare ed evaporare ed il resi-  
duo è fatto ricristallizzare da metanolo. Resa:  
1,05 g (il 64,7 %). Punto di fusione: da 125 a 127°C.

Metodo b)

Un miscuglio costituito da 1,17 g di spiro[ciclo-  
-esan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-  
-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/], da 1,1 ml di cloruro  
di benzile, da 0,1 g di cloruro di trietil-benzil-  
-ammonio, da 2 g di idrato sodico, da 10 ml di clo-  
roformio e da 10 ml di acqua, si agita per 5 ore a

temperatura ambiente. Si separano gli strati, e lo strato cloroformico viene lavato cinque volte con 5 ml di acqua, e viene fatto essiccare ed evaporare. Il residuo è fatto ricristallizzare da metanolo. Resa: 1,2 g (il 73,9 %). Punto di fusione: da 124 a 126°C.

Le procedure esposte negli Esempi da 1 a 7 vennero impiegate per preparare i seguenti composti, elencati nella Tabella 5.

T A B E L L A 5

Esempio N°	C o m p o s t o	Punto di fusione °C
8	Spiro[ ciclopentan-1,7'-/6,7-diidro-6-ciclopentil-2-metil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]	162-164
9	Spiro[ ciclopentan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]	82-83
10	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2-metil-6-isopropil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]	166-167
11	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-ciclopentil-2-metil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]	203-205
12	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-cicloesil-2-metil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]	215-217

(segue)

(seguito della Tabella 5)

13	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-(2,6-diclorobenzil)-2-metil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	240-242
14	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5-dimetil-6-isopropil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	55-57
15	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-cicloesil-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	157-159
16	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-(2,6-diclorobenzil)-5-metil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	231-232
17	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-5-isopropil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	80-82
18	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-5-n-butil-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	89-91
19	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	166-168

(segue)

(seguito della Tabella 5)

20	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-3,5,6-trimetil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	133-135
21	Spiro[cicloeptan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	104-106
22	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6-benzil-2-metil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	103-105
23	Spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-5-allil-2,6-dimetil- -pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/]	59-61

---

ESEMPIO 24

Preparazione di una composizione farmaceutica

Il contenuto di una fiale è il seguente:

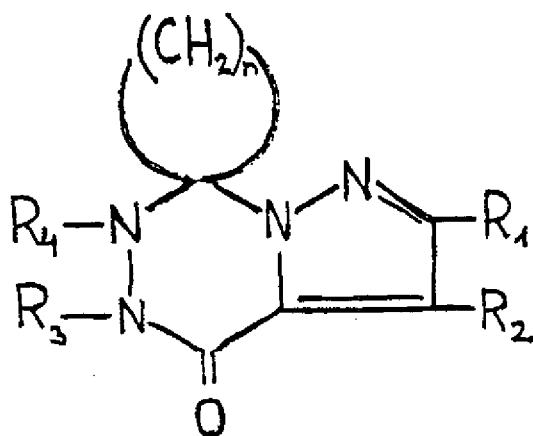
Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6- -trimetil-pirazolo[ 1,5-d ] [ 1,2,4 ] - -triazin-4(5H)-one ] ]	250 mg
Olio di ricino etossilato *	1 ml
Soluzione fisiologica di cloruro di sodio (USP XX)	ad 5 ml

\* Acquistabile presso BASF AG (Ludwigshafen, Repubblica Federale di Germania), nome registrato Chremophor EL.

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO P'AZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

## R I V E N D I C A Z I O N I

1) Spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina di formula generale I



in cui

$R_1$  ed  $R_2$  rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

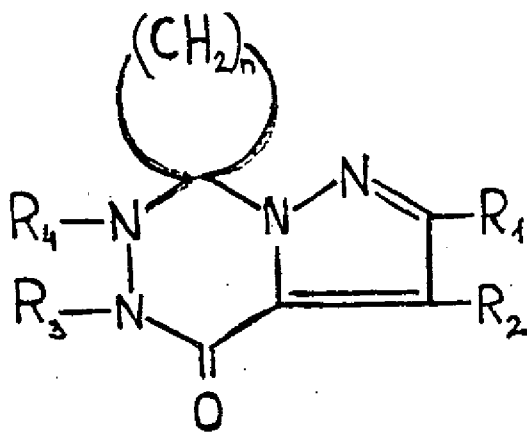
$R_3$  sta per un atomo di idrogeno, per un alchile con da 2 a 5 atomi di carbonio o per un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, o per un gruppo benzile;

$R_4$  rappresenta un atomo di idrogeno, un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, un benzile o un gruppo benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno; ed

n significa da 4 ad 8.

2) Spiro[cicloesano-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-one/].

3) Procedimento per la preparazione di nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo-[1,5-d][1,2,4]triazina, di formula generale I



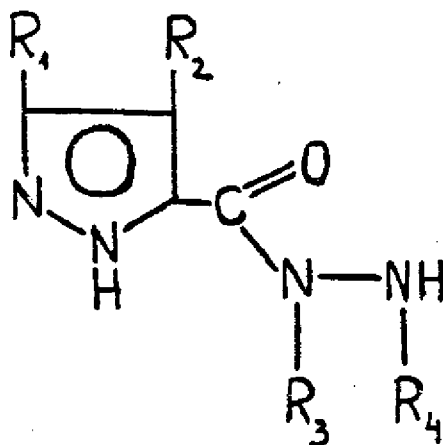
in cui

$R_1$  ed  $R_2$  rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

$R_3$  sta per un atomo di idrogeno, per un alchile con da 2 a 5 atomi di carbonio, per un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, o per un gruppo benzile;

$R_4$  rappresenta un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o rami

ficata, un benzile, o un gruppo benzile so  
stituito con uno o più atomi di alogeno,  
oppure un atomo di idrogeno; ed  
n significa da 4 a 8;  
caratterizzato dal fatto che si effettua una reazione  
fra una idrazide dell'acido pirazolo-carbossilico  
di formula generale II

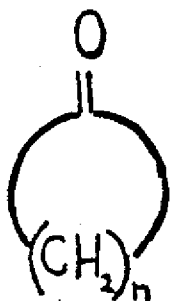


II

in cui

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come  
più sopra;

ed un chetone ciclico di formula generale III



III

in cui

n ha lo stesso significato come più sopra,

in un solvente o senza alcun solvente; ed i composti

risultanti di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed n, hanno lo stesso significato come più sopra, ma o  $R_3$  o  $R_4$  rappresenta un atomo di idrogeno, facoltativamente si alchilano con un composto di formula generale IV

R - X

IV

in cui R sta per un alchenile con da 2 a 5 atomi di carbonio, per un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, per un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, per un benzile, o per un gruppo benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno, ed X rappresenta un alogeno o un gruppo 4-metil-fenil-solfonilossi; in presenza di una base inorganica e/o di una base organica.

4) Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si usa come solvente un eccesso del composto di formula generale III.

5) Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si alchilano i composti di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed n hanno lo stesso significato come più sopra, ma  $R_3$  o  $R_4$  o entrambi rappresentano un atomo di idrogeno,

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

in presenza di idrato potassico o di idrato sodico e di una base ammoniacale quaternaria, preferibilmente di idrato di tetrabuttil-ammonio o di idrato di trietil-benzil-ammonio, in un sistema bifasico.

6) Composizioni farmaceutiche contenenti come ingrediente attivo almeno un composto di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno un significato come rivendicato nella rivendicazione 1, ed un veicolante (eccipiente, carica) e/o additivo, convenzionale, non-tossico, solido o liquido, inerte.

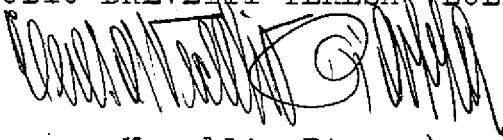
7) Procedimento per la preparazione di composizioni farmaceutiche come rivendicate nella rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che si mescola un composto di formula generale I con veicolanti (eccipienti, cariche) e/o additivi convenzionali, inerti, non-tossici, solidi o liquidi.

8) Composti, composizioni, procedimenti, in tutto o in parte sostanzialmente come descritti, con particolare riferimento agli Esempi.

Milano, addì 17 novembre 1982.

pp. ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR :

p. STUDIO BREVETTI TERESA VECELLIO PIAZZA :

  
(Teresa Vecellio Piazza)



l'Ufficiale Rogante  
(Pietro Messineo)



ATTO DI DESIGNAZIONE DEGLI INVENTORI

Si designano quali Inventori, autori dell'invenzione formante oggetto della domanda di brevetto oggi depositata a Milano a nome della Ditta:

ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR, di Tiszavasvári (Ungheria) per il trovato avente il titolo:

"Nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina e procedimento per la loro preparazione"

i Signori: Endre TIHÁNYI,  
Ferenc ANDRÁSI,  
Melinda GÁL,  
Eleonóra SINEGER,  
Ödön FEHÉR,

tutti cittadini magiari, residenti a Budapest (Ungheria).

In fede.

Milano, addì 17 novembre 1982.

pp. ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR :

p. STUDIO BREVETTI TERESA VECELLIO PIAZZA :



(Teresa Vecellio Piazza)

L'invenzione si riferisce alla preparazione di nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo [1,5-d] [1,2,4]-triazina di formula generale I

in cui

$R_1$  ed  $R_2$  rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

$R_3$  ed  $R_4$  sta per un atomo di idrogeno, per un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, per un alchenile con catena diritta o ramificata con da 2 a 5 atomi di carbonio o per un gruppo benzile; rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile a catena diritta o ramificata con da 1 a 4 atomi di carbonio, un gruppo benzile oppure un behzile sostituito con uno o più atomi di alogeno; ed

$n$  significa da 4 a 9.

In conformità a ciò,  $R_1$  ed  $R_2$  possono rappresentare un atomo di idrogeno o un gruppo metile,  $R_3$  può stare per un atomo di idrogeno, o per un gruppo metile, etile, isopropile, n-butile, allile o ben-

zile, mentre  $R_4$  può essere un atomo di idrogeno, o un gruppo metile, isopropile, ciclopentile, cicloesile, benzile o 2,6-diclorobenzile.

I composti coperti dalla formula generale I sono nuovi.

Taluni derivati della pirazolo [1,5-d] [1,2,4]-triazina esibenti qualche somiglianza con i composti di formula generale I ma privi della caratteristica di struttura dello spiro-anello, sono composti nuovi.

Essi si preparano mediante la reazione dell'idrazide dell'acido pirazolo-carbossilico corrispondente e dell'estere orto-carbossilico o della formaldeide (J. Am. Chem. Soc. 7, 1148 /1955/, ed Heterocycles 14, 1291 /1980/). La attività farmacologica di questi composti è ignota.

L'invenzione è basata sulla scoperta che i composti di formula generale I esplicano attività terapeutiche pregevoli, in primo luogo sul sistema nervoso centrale, e si possono preparare da materiali di partenza di formula generale II.

L'invenzione indica un procedimento per la preparazione di nuovi spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo [1,5-d] [1,2,4]-triazina di

formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come più sopra; procedimento che è caratterizzato dal fatto che si effettua una reazione fra una idrazide dell'acido pirazolo-carbossilico di formula generale II, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come più sopra, ed un chetone ciclico di formula generale III, in cui  $n$  ha lo stesso significato come più sopra, ed i composti risultanti di formula generale I vengono facoltativamente alchilati.

Secondo un procedimento preferito dell'invenzione, la reazione fra un composto di formula generale II, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno lo stesso significato come più sopra, ed un composto di formula generale III in cui  $n$  ha lo stesso significato come più sopra, si effettua in un solvente che sia inerte a queste condizioni di reazione, preferibilmente in un etere come il diossano, o in un idrocarburo come il benzolo, il toluolo, lo xilolo, oppure in un idrocarburo alogenato come il cloroformio, oppure in un miscuglio di tali solventi, oppure senza alcun solvente; ad una temperatura che può andare da  $0^{\circ}\text{C}$  al punto di ebollizione del miscuglio di reazione, preferibilmente nell'intorno

del punto di ebollizione del solvente; ed i componenti risultanti di formula generale I, in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come più sopra, ma o  $R_3$  o  $R_4$  rappresentano un atomo di idrogeno, si alchilano con un composto di formula generale IV, in cui R sta per un alchenile con da 2 a 5 atomi di carbonio, un cicloalchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, per un benzile o per un gruppo benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno, ed X rappresenta un alogeno o un gruppo 4-metil-fenil-solfonilossi; in un solvente che sia inerte nelle condizioni di reazione applicate, come l'acqua, gli alcanoli, gli idrocarburi, gli idrocarburi alogenati, o nei loro miscugli, in un sistema monofasico o bifasico, o senza alcun solvente, in presenza di un base inorganica e/o organica, ad una temperatura che può andare da  $0^{\circ}\text{C}$  fino al punto di ebollizione del miscuglio di reazione, preferibilmente a temperatura ambiente. Si possono impiegare come basi organiche il metilato di sodio o l'etilato di sodio, l'idrato di tetrabuttil-ammonio, l'idrato di trietil-benzil-ammonio, questa base menzionata per ultima facoltativa-

mente in quantità catalitiche; mentre come basi inorganiche si possono impiegare l'idrato di sodio o l'idrato di potassio.

I composti di formula generale II sono sostanze note e si possono preparare con procedure pubblicate nella letteratura (Gazz. Chim. Ital. 91, 1461-74 /1961/).

I composti di formula generale III sono sostanze note o si possono preparare con metodi noti (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie ("Metodi della chimica organica") Ed. 4, Vol. 17/2a).

I composti di formula generale IV sono sostanze note o si possono preparare con metodi noti (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie /"Metodi della chimica organica"/ Ed. 4, Vol. 5/4, e Vol. 9).

I composti dell'invenzione, rappresentati dalla formula generale I e preparati col procedimento qui rivelato, esplicano una pregevole attività sul sistema nervoso centrale.

Il potere farmacologico dei composti di formula generale I è dimostrato sull'esempio dello spiro[cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d] [1,2,4]triazin-4(5H)-one/] scelto per questo scopo (Esempio 5). L'attività ipnotica è mi-

surata col metodo di Janssen e collaboratori (J.Med. Chem. 8, 220 /1965/). Dalla tabella che segue si può vedere che l'effetto del composto raggiunge il potere del composto di riferimento, la sua tossicità è meno di tre volte. In tal modo il suo indice terapeutico che considera tutti e due fattori è unafattori inolto importante dal punto di vista del suo impiego come medicamento ed è più favorevole del composto di riferimento.

Tabella 1

STUDIO BREVETTI  
TERESA VERELLI 10 PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO. 10 - MILANO

T A B E L L A 1

Effetto ipnotico sui topi. Studio comparativo delle dosi ipnotiche minime ( $H_{min}$ )

Composto Animale: topo	$H_{min}$ i.v. mg/kg	$LD_{50}$ i.v. mg/kg	Durata del sonno* min.	Indice terapeu- tico
Spiro/cicloesan-1,7'-/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo/ 1,5-d/- -/ 1,2,4 /triazin-4(5H)-one/ 7	25	180	3,35	7,2
Ketalar (2-/2-clorofenil/-2-metil- -ammino-cicloesanone)	25	62	5,0	2,5

\* = Nel caso della dose  $H_{min}$

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

I seguenti esempi illustrano l'invenzione più dettagliatamente

ESEMPIO 1

Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[ 1,5-d ] [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]

Il miscuglio di 9,3 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazol-5(3)-carbossilico e di 19 ml di cicloesanone viene riscaldato a ricadere per due ore. Si raffredda il miscuglio di reazione e si aggiungono agitando 120 ml di etere di petrolio (punto di ebollizione da 40 a 70°C). I cristalli formati vengono filtrati, lavati con etere di petrolio, e si fanno ricristallizzare da isopropanolo dopo l'essiccazione. Resa: 11,85 g (1' 84,4 %). Punto di fusione: da 167 a 169°C.

ESEMPIO 2

Spiro[ ciclopentan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[ 1,5-d ] [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]

Si riscalda a ricadere per tre ore un miscuglio di 5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-

-1H-pirazolo-5(3)-carbossilico e di 12,5 ml di ciclo-  
pentanone. Il miscuglio di reazione viene raffredda-  
to e si aggiungono 75 ml di etere di petrolio (punto  
di ebollizione da 40 a 70°C). I cristalli formati  
vengono filtrati, lavati con etere di petrolio e fat-  
ti ricristallizzare da un miscuglio di benzolo e di  
etere di petrolio. Resa: 3,94 g (il 55,2 %). Punto  
di fusione da 128 a 130°C.

#### ESEMPIO 3

Spiro[ $\left[ \text{cicloeptan-1,7'-/},7\text{-diidro-2,6-dimetil-} \right.$   
 $\left. \text{-pirazolo[1,5-d]} \left[ 1,2,4 \right] \text{triazin-4(5H)-one} \right] /$

Si riscalda a ricadere per 6 ore un miscuglio  
di 5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pi-  
razolo-5(3)-carbossilico e di 10 ml di cicloeptanone.  
I cristalli precipitati dal miscuglio di reazione raf-  
freddato vengono filtrati, lavati con etere di petro-  
lio e fatti ricristallizzare da un miscuglio di ben-  
zolo ed etere di petrolio. Resa: 2,93 g (il 36,4 %).  
Punto di fusione da 80 a 82°C.

#### ESEMPIO 4

Spiro[ $\left[ \text{cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,5-dime-} \right.$   
 $\left. \text{til-pirazolo[1,5-d]} \left[ 1,2,4 \right] \text{triazin-4(5H)-} \right.$   
 $\left. \text{-one} \right] /$

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO P. 1964  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

Si fanno sciogliere 1,5 g di idrazide dell'acido 3(5),N'-dimetil-1H-pirazolo-5(3)-carbossilico in 7,5 ml di cicloesano, e si agita la soluzione risultante per 3 ore a temperatura ambiente. La soluzione viene o inoculata con un cristallo o vi viene indotta la cristallizzazione raschiando la parete del matraccio con una bacchetta di vetro, poi si prosegue l'agitazione per altre due ore, si fa filtrare la sospensione e si lavano i cristalli con etere di petrolio. Resa: 1,39 g (il 61,7 %). Punto di fusione: da 70 a 72°C.

#### ESEMPIO 5

Spiro[ cicloesano-1,7'-/6,7-diidro-2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d] [1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ]

Si aggiungono 0,7 g di sodio metallico, sciolti in 30 ml di metanolo, e 5,6 g di estere metilico dell'acido p-toluensolfonico, a 7 g di spiro[ cicloesano-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ] (Esempio 1), sciolti in 90 ml di metanolo. Si agita la soluzione per 3 ore a temperatura ambiente e poi si aggiunge una ulteriore porzione di 0,7 g di sodio metallico, sciolti in

in 30 ml di metanolo e di 5,6 g di estere metilico dell'acido p-toluensolfonico. Si continua ad agitare per altre tre ore a temperatura ambiente. Si filtra il miscuglio, poi si fa evaporare il metanolo. Si riprende il residuo in un miscuglio di 100 ml di cloroformio e di 20 ml di acqua, si separano le fasi e si ripete l'estrazione acquosa per altre tre volte. Si essicca lo strato cloroformico e lo si fa evaporare fino a secchezza. Resa: 6,54 g (1'87,9 %). Punto di fusione: da 80 a 82°C.

#### ESEMPIO 6

Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-5-etil-pirazolo[ 1,5-d ] [ 1,2,4 ] -triazin-4(5H)-one/ ]

Metodo a)

Si fanno sciogliere 2,34 g di spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[ 1,5-d ] -[ 1,2,4 ] triazin-4(5H)-one/ ] (Esempio 1), 3,4 g di idrogenosolfato di tetrabuttil-ammonio e 2 ml di ioduro di etile, in un miscuglio di 20 ml di idrato sodico al 20 % e di 20 ml di cloroformio, e si agita il sistema per 12 ore a temperatura ambiente. Si

separano i due strati, si lava lo strato cloroformico sei volte con 3 ml di acqua, poi si fa evaporare previo essiccamento. Il prodotto risultante viene trattato con etere (20 ml) e viene filtrato. L'etere è fatto evaporare e si ottengono 2,0 g (il 76,3%) del prodotto, punto di fusione: da 88 a 90°C.

Metodo b)

Si fanno sciogliere 2,34 g di spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ] in 10,9 ml di una soluzione di idrato di potassio in metanolo (contenuto di idrato potassico 10,25 g/100 ml). A questa soluzione si aggiunge 1 ml di ioduro di etile e si agita per un'ora a temperatura ambiente, poi si aggiunge una ulteriore porzione di 1 ml di ioduro di etile, e si continua ad agitare per altre 2 ore. Infine si lascia a riposo il miscuglio di reazione per la notte. Dopo filtrazione si fa evaporare il filtrato, si riprende il residuo in un miscuglio di 40 ml di cloroformio e di 20 ml di acqua e si separa. Si lava lo strato cloroformico per altre quattro volte con 20 ml di acqua. Si fa essiccare ed evaporare lo strato cloroformico. Resa: 2,30 g (il 90,8 %). Punto di fusione: da 88 a 90°C.

ESEMPIO 7

Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-5-benzil-pirazolo[1,5-d ] [1,2,4 ] triazin-4(5H)-one/ ]

Metodo a)

Si fanno sciogliere 1,17 g di spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo[1,5-d ] -[1,2,4 ] triazin-4(5H)-one/ ] (Esempio 1) in 50 ml di etanolo e si aggiunge una soluzione di 0,23 g di sodio metallico in 10 ml di etanolo, poi si aggiungono 0,55 ml di cloruro di benzile alla soluzione, che si agita per un'ora a temperatura ambiente. Poi al miscuglio di reazione si aggiunge una porzione ulteriore di 0,55 ml di cloruro di benzile al miscuglio di reazione e si continua ad agitare per altre tre ore. Poi si lascia il sistema a riposo per la notte. Si filtra il miscuglio e si fa evaporare il filtrato. Si riprende il residuo in un miscuglio di 20 ml di cloroformio e di 10 ml di acqua, si separano gli strati e si estrae lo strato cloroformico per tre volte con 10 ml di acqua. Lo strato cloroformico è fatto essiccare ed evaporare ed il residuo è fatto ricristallizzare da metanolo. Resa: 1,05 g (il 64,7 %). Punto di fusione: da 125 a 127°C.

Metodo b)

Un miscuglio costituito da 1,17 g di spiro  $\left[ \text{cicloesano-1,7'-/6,7-diidro-2,6-dimetil-pirazolo-} \right]$   $\left[ \text{1,5-d} \right]$  /  $\left[ \text{1,2,4} \right]$  triazin-4(5H)-one /  $\left[ \right]$ , da 1,1 ml di cloruro di benzile, da 0,1 g di cloruro di trietil-benzil-ammonio, da 2 g di idrato sodico, da 10 ml di cloroformio e da 10 ml di acqua, si agita per 5 ore a temperatura ambiente. Si separano gli strati, e lo strato cloroformico viene lavato cinque volte con 5 ml di acqua, e viene fatto essiccare ed evaporare. Il residuo è fatto ricristallizzare da metanolo. Resa: 1,45 g (il 37,9 %). Punto di fusione: da 124 a 125°C.

ESEMPIO 8

Spiro  $\left[ \text{cicloesano-1,7'-/6,7-diidro-2,5-mi-} \right]$   $\left[ \text{metil-6-isopropile-pirasolo} \right]$   $\left[ \text{1,5-d} \right]$  /  $\left[ \text{1,2,4} \right]$  triazin-4(5H)-one /  $\left[ \right]$

Le procedure esposte negli Esempi da 1 a 8 vennero impiegate per preparare i seguenti composti, elencati nella Tabella II.

TABELLA II.

Esempio N°	C o m p o s t o	Punto di fusione °C
9.	Spiro[ ciclopentan-1,7'-/6,7-diidro- -6-ciclopentil-2-metil-pirazolo[ 1,5-d ] [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]	162-164
10.	Spiro[ ciclopenta-1,7'-/6,7-diidro- -2,5,6-trimetil-pirazolo[ 1,5-d ]- -[ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]	82-83
11.	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-2- -metil-6-isopropil-pirazolo[ 1,5-d ]- [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]	166-168
12.	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6- -ciclopentil-2-metil-pirazolo[ 1,5-d ]- [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]	203-205
13.	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-6- -cicloesil-2-metil-pirazolo[ 1,5-d ]- [ 1,2,4 ]triazin-4(5H)-one/ ]	215-217
14.	Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro- -6-(2,6-diclorobenzil)-2-metil-pira-	

STUDIO BREVETTI  
 TERESA VECCHIO PIAZZA  
 PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

(seguito della Tabella II)

- zolo [1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-  
-one [ ] 240-242
15. Spiro [cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-2,5-dimetil-6-isopropil-pirazolo-  
[1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-one [ ] 55-57
16. Spiro [cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-6-cicloesil-2,5-dimetil-pirazolo-  
[1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-one [ ] 157-159
17. Spiro [cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-2,6-dimetil-5-isopropil-pirazolo-  
[1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-one [ ] 231-232
18. Spiro [cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-2,6-dimetil-5-isopropil-pirazolo-  
[1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-one [ ] 80-82
19. Spiro [cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-5-n-butil-2,6-dimetil-pirazolo-  
[1,5-d] [1,2,4] triazin-4(5H)-one [ ] 89-91

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

(seguito della Tabella II)

20. Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]-  
triazin-4(5H)-one/ ] 166-168
21. Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
-3,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d]  
[1,2,4]-triazin-4(5H)-one / ]
22. Spiro[ cicloesan-1,7'-/6,7-diidro-  
3,6-dimetil-pirazolo[1,5-d][1,2,4]-  
triazin-4(5H)-one/ ]
23. Spiro[ cicloeptan-1,7'-/6,7-diidro-  
-2,5,6-trimetil-pirazolo[1,5-d]-  
[1,2,4]triazin-4(5H)-one/ ] 104-106

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECELLIO PIAZZA  
PIAZZA BORROMEO, 10 - MILANO

RIVENDICAZIONI

1) Procedimento per la preparazione di spiro-derivati del sistema ciclico della pirazolo[1,5-d][1,2,4]-triazina di formula generale I, in cui

R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub> rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o un gruppo alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio;

R<sub>3</sub> ed R<sub>4</sub> sta per un atomo di idrogeno, per un alchene con da 2 a 5 atomi di carbonio o per un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, o per un gruppo benzile;

R<sub>4</sub> rappresenta un atomo di idrogeno, un ciclo alchile con da 4 a 6 atomi di carbonio, un alchile con da 1 a 4 atomi di carbonio, a catena diritta o ramificata, un benzile o un gruppo benzile sostituito con uno o più atomi di alogeno; ed

n significa da 4 a 9.

2) Modo di attuazione della rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto,

che quale solvente viene usato l'eccesso del composto della formula generale III.

3. Modo di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nell'acilazione del composto della formula generale I. - in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  rappresentano (almeno uno) atomo di idrogeno viene usato metanolo, o etanolo o loro miscuglio, quale solvente.

4. Modo di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto nell'alchilazione, del composto della formula generale I. - in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  ed  $n$  hanno lo stesso significato come posre, ma almeno uno del  $R_3$  e  $R_4$  rappresenta un atomo di idrogeno - si usa quale solvente un sistema a due fasi - opportunamente il sistema acqua-cloroformio.

5. Forma di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che nell'alchilesazione, viene usato - quale base - idrossido di potassio, di sodio, etilato di sodio o metilato.

6) Modo di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che nell'alchilazione si usa quale base idrossido di sodio o idrossido di potassio e base d'ammonio quaternario.

7) Modo di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che nell'alchilazione viene usato quale catalizzatore base d'ammonio quaternario.

8) Modo di attuazione del procedimento secondo la rivendicazione 6 o 7, caratterizzato dal fatto che quale base ammoniaca quaternaria, preferibilmente di idrato di tetrabutyl - ammonio o di idrato di trietil-benzil-ammonio in un sistema trifase.

9) Perfezionamento del procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 per la preparazione di composizioni farmaceutiche, caratterizzato dal fatto che uno o più composti della formula generale I., in cui  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ed  $n$  hanno un significato come rivendicato nella rivendicazione 1, vengono trasformati in

composizione farmaceutiche (tablette, capsule, coni, soluzioni di iniezione) e contengono come ingrediente attivo veicolante (eccipiente, carica) e/o additivo convenzionale, non tossico, solido o liquido.

-----  
Per traduzione conforme

*Turcsányi Gyula*  
.....

(Ing. Turcsányi Gyula - H-1013  
Budapest, I. Attila u. 2.)

STUDIO BREVETTI  
TERESA VECCHIO PIAZZA  
PIAZZA BOBROMIO, 10 - MILANO