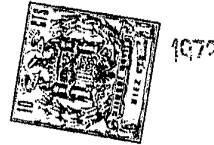


F.C. 24-6-75

416167



Int. Cl.:	C07D//A61K
-----------	------------

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 440-Sp.

416167

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 3-AMINO-PIRAZOLO  
NAS-(5).

-----

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente  
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

-----

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas 3-amino-pirazolonas-(5) 1-sustituidas, útiles como medicamentos, particularmente como diuréticos y antihipertensivos.

5. Ya se conocen 1-aril-3-amino-pirazolonas-(5)

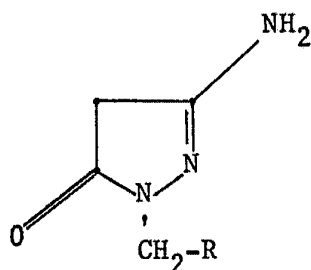


como agentes de copulación cromática para la fotografía en colores (A. Weissberger et al., J. Am. Chem. Soc. 64, 2133 (1942)).

5. Además, algunas 3-aminopirazolonas-(5) fueron empleadas como productos intermedios para la preparación de agentes de copulación cromática (Patente británica No. 599.919; Patentes norte-americanas Nos. 2.367.523, 2.376.380, 2.511.231, 2.600.788, 2.619.419, 2.672.417).

10. Su aplicación como sustancias activas farmacéuticas es nueva y hasta ahora no fué dada a conocer, particularmente como productos diuréticos y antihipertensivos.

15. Se ha encontrado que muestran propiedades diuréticas, saluréticas y antihipertensivas las nuevas 3-amino-pirazolonas-(5) de la fórmula



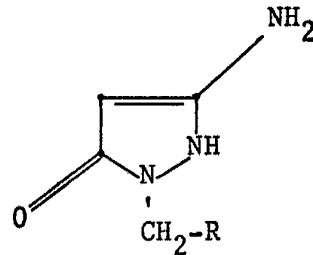
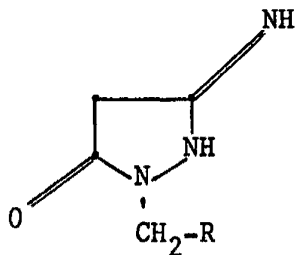
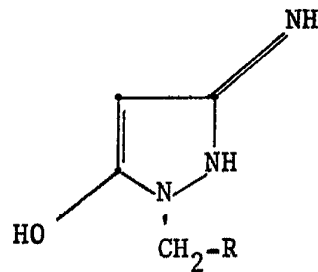
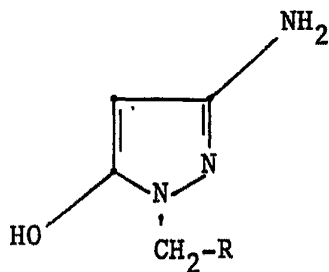
(I)

20. en la cual R representa un radical fenilo sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en alquilo, fenilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido, alquilamino, fluor, bromo y yodo, pudiendo dos sustituyentes en el anillo de fenilo juntos formar eventualmente un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, capaz de contener átomos de oxígeno y/o de azufre; o un radical fenilo sustituido por un
- 25.



5. grupo  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ), un grupo alcoxi o la agrupación  $-O-(CH_2)_n-N-(alquilo)_2$  ( $n = 2$  a  $3$ ); o un radical fenilo sustituido por dos sustituyentes iguales del grupo consistente en alcoxi y trifluormetilo; o un radical fenilo sustituido por dos sustituyentes distintos del grupo consistente en alquilo, fenilo, halógeno, alcoxi, trifluorometilo, trifluormetoxi, alquilamino, ciano, carbonamido, sulfonamido,  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ) y nitro; o un radical fenilo sustituido por tres átomos de cloro; o un radical naftilo sustituido por 1 a 2 átomos de halógeno iguales o distintos y/o alquilo o un radical  $\beta$ -naftilo, antrilo o fenantrilo no sustituido, como tales o en forma de sus sales.
- 10.

15. Además de la forma preferida (I) los compuestos según la invención pueden presentarse también en una de las siguientes formas tautómera o como mezclas de tales formas tautómeras





416167

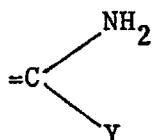
Además, se ha encontrado que se obtienen 3-amino-pirazolonas-(5) de la fórmula (I), si hidracinas de la fórmula (II)



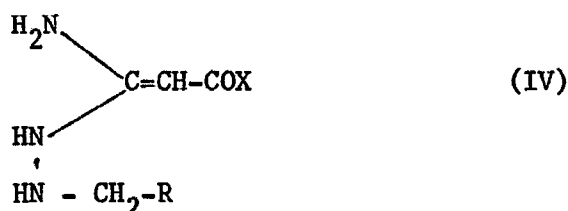
5. en la cual R tiene el significado arriba definido, se hacen reaccionar con derivados de ácido acético de la fórmula (III)



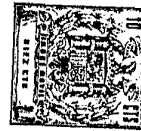
10. en la cual representan X un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, Y' hidrógeno e Y'' nitrilo o Y' e Y'' juntos el grupo



15. representando Y un radical alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilmercapto o aralquilmercapto o el grupo amino, eventualmente después del aislamiento de las amidrazonas intermedias formadas de la fórmula (IV)

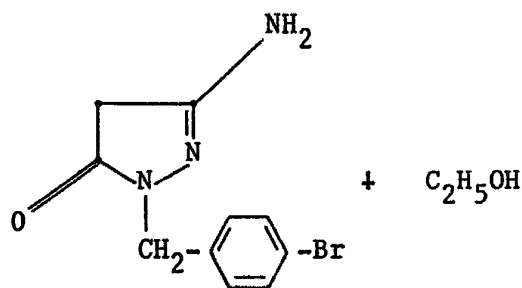
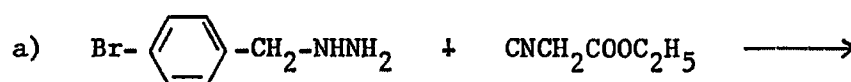


en la cual X y R tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de disolventes inertes

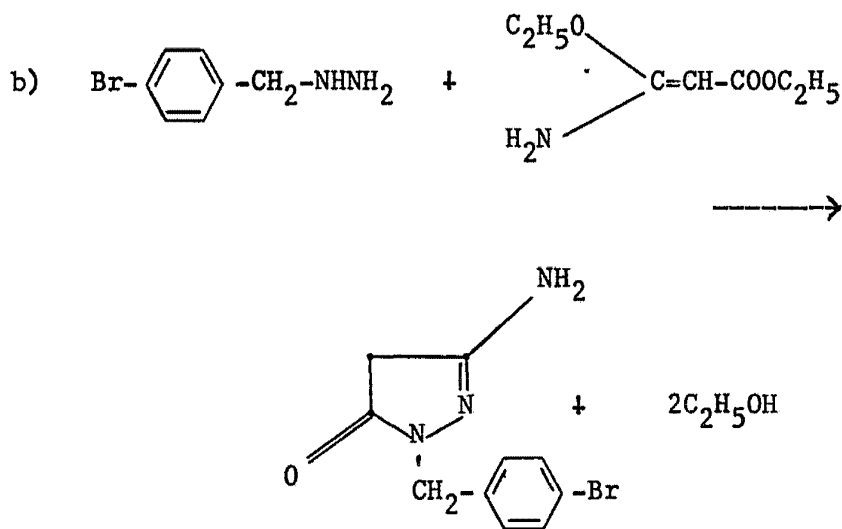
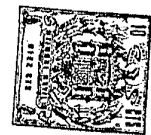


y de catalizadores básicos o ácidos, tales como hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos y carbonatos, o tales como ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 20° y 100° C.

5. Sorprendentemente, las 3-amino-pirazolonas-(5) según el invento muestran fuertes efectos diuréticos, saluréticos y antihipertensivos. De las 3-amino-pirazolonas conocidas del estado de la técnica, hasta ahora no se dieron a conocer efectos farmacéuticos, particularmente efectos
10. diuréticos, saluréticos y antihipertensivos. En lo que atañe a estos efectos farmacéuticos especiales, los compuestos según la invención representan una clase novedosa de sustancias y, por ésto, han de ser considerados un enriquecimiento de la farmacia.
15. Según la naturaleza de las sustancias de partida aplicada, la síntesis de los compuestos según la invención puede ser representada por uno de los siguientes esquemas de fórmulas, eligiéndose, como ejemplo, la 3-amino-1-(p-bromobencil)-pirazolona-(5) y renunciándose a
20. la representación de la etapa intermedia [Fórmula (IV)].



416167



En la fórmula II



5. R representa preferiblemente un radical fenilo sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en alquilo, fenilo, trifluormetoxi, carbonamido, sulfonamido, ciano, nitro, alquilamino, fluor, bromo y yodo, conteniendo los citados radicales alquilo hasta 8 átomos de carbono, particularmente hasta 4 átomos de carbono, y pudiendo el nitrógeno de amida estar sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono y pudiendo estos grupos alquilo formar con el nitrógeno de amida un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional, y pudiendo 2 sustituyentes vecinos en el radical fenilo formar juntos un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de azufre y/o uno a dos átomos de oxígeno, o un radical fenilo sustituido por un grupo  $SO_n$ -alquilo, signifi-
- 10.
- 15.
- 20.

416107



- cando  $n = 0$  a  $2$ , particularmente  $0$  ó  $2$  y siendo el radical alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo  $1$  a  $4$  átomos de carbono, o un radical fenilo sustituido por un grupo alcoxi cuyo radical alquilo puede ser de cadena recta o ramificada y contiene  $2$  a  $4$  átomos de carbono, o un radical fenilo sustituido por la agrupación  $-O-(CH_2)_n-N$  (alquilo) $_2$  pudiendo  $n$  ser  $2$  a  $3$  y pudiendo los radicales alquilo contener en total  $2$  a  $4$  átomos de carbono; o un radical fenilo sustituido por dos sustituyentes iguales del grupo consistente en alcoxi con  $1$  a  $4$  átomos de carbono y trifluormetilo; o un radical fenilo que contiene dos sustituyentes distintos del grupo consistente en halógeno, por ejemplo fluor, cloro, bromo y yodo; y en trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, fenilo; alquilo y alcoxi cada uno con  $1$  a  $8$ , particularmente  $1$  a  $4$  átomos de carbono; carbonamido, sulfonamido, pudiendo el nitrógeno de amida estar sustituido por  $1$  ó  $2$  grupos alquilo con  $1$  a  $4$  átomos de carbono; y en el grupo  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  ó  $2$ ), comprendiendo el radical alquilo  $1$  a  $4$  átomos de carbono; o un radical fenilo sustituido por  $3$  átomos de cloro; o un radical naftilo sustituido por  $1$  a  $2$  átomos de halógeno iguales o distintos, particularmente cloro o bromo, y/o por radicales alquilo con  $1$  a  $4$  átomos de carbono, o un radical  $\beta$ -naftilo, fenantrilo o antrilo.
- Las hidracinas de la fórmula II aplicadas como sustancias de partida, son conocidas de la literatura y pueden ser preparadas según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie, Tomo X, 2, página 6), como ejemplos sean mencionados:

416167

- 8 -



- 2-metilbencilhidracina, 3-metilbencilhidracina,  
4-metilbencilhidracina, 3-etilbencilhidracina,  
4-etilbencilhidracina, 3-n-propilbencilhidracina,  
4-n-propilbencilhidracina, 4-iso-propilbencilhidracina,  
5. 4-n-butilbencilhidracina, 4-ter-butilbencilhidracina,  
4-iso-butilbencilhidracina, 4-fenilbencilhidracina,  
2-fenilbencilhidracina, 4-ciclopentilbencilhidracina,  
4-ciclohexilbencilhidracina, 3,4-dimetilbencilhidracina,  
2,5-dimetilbencilhidracina, 2,4-dimetilbencilhidracina,  
10. 3,4-dietilbencilhidracina, 3-metil-4-propilbencilhidracina,  
2-fluorbencilhidracina, 3-fluorbencilhidracina,  
4-fluorbencilhidracina, 2-bromobencilhidracina,  
3-bromobencilhidracina, 4-bromobencilhidracina,  
3-yodobencilhidracina, 4-yodobencilhidracina,  
15. 2-nitrobencilhidracina, 3-nitrobencilhidracina,  
4-nitrobencilhidracina, 3-cianobencilhidracina,  
4-cianobencilhidracina, 3-trifluormetoxibencilhidracina,  
4-trifluormetoxibencilhidracina, 3-carbonamidobencilhidra-  
cina, 4-dimetilaminocarbonilbencilhidracina,  
20. 4-sulfonamidobencilhidracina, 4-dimetilsulfonamidobencil-  
hidracina, 4-dimetilaminobencilhidracina,  
4-metilmercaptobencilhidracina, 4-etilmercaptobencilhidra-  
cina, 4-etilsulfonilbencilhidracina, 3-butoxibencilhidra-  
cina, 4-butoxibencilhidracina, 3-etoxibencilhidracina,  
25. 3-( $\beta$ -dietilaminoetoxi)-bencilhidracina, 3,4-dimetoxiben-  
cilmhidracina, 3,4-metilendioxibencilhidracina,  
3,5-dimetoxibencilhidracina, 3,5-dietoxibencilhidracina,  
3,4-bis-trifluormetilbencilhidracina, 3-cloro-4-metilben-  
cilmhidracina, 4-cloro-3-metilbencilhidracina, 3-ciano-  
30. 4-metilbencilhidracina, 3-metil-4-nitrobencilhidracina,

416167



- 5. 4-trifluormetil-3-metilbencilhidracina,  
3-trifluormetil-4-metilbencilhidracina,  
4-cloro-3-trifluormetilbencilhidracina,  
4-trifluormetil-3-clorobencilhidracina,  
4-cloro-3-bromobencilhidracina, 4-bromo-3-clorobencilhidracina,  
3,4-dibromobencilhidracina,  
2-fluor-5-clorobencilhidracina, 2-cloro-4-fluorbencilhidracina,  
4-cloro-3-sulfonamidobencilhidracina,  
4-cloro-3-metoxibencilhidracina, 4-cloro-3-butoxibencilhidracina,
- 10. 2-nitro-4-dimetilaminobencilhidracina,  
2,4,5-triclorobencilhidracina, 5-hidracinometilindano,  
2-hidracinometilnaftaleno, 2-hidracinometil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno,  
2-hidracinometil-5-metilnaftaleno,  
2-hidracinometil-5-cloronaftaleno, 2-hidracinometil-8-cloronaftaleno,
- 15. 2-hidracinometilantraceno,  
3-hidracinometilfenantreno.

En la fórmula (III)



- 20. representan: X preferiblemente hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente un grupo alcoxi ramificado con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo amino, alquilamino o dialquilamino, cada uno con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo e Y' preferiblemente hidrógeno e Y'' preferiblemente nitrilo, o Y' e Y'' juntos preferiblemente el grupo  $=C \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{Y} \end{array}$
- 25. representando Y preferiblemente un radical alcoxi o alquilmercapto cada uno con 1 a 6 átomos de carbono en el

416167



grupo alquilo, o un radical benciloxi, fenoxi o bencil-  
mercapto o un grupo amino.

Los derivados de ácido acético según la fórmula III, aplicados como sustancias activas, son conocidos de la literatura o pueden ser preparados según procedimientos conocidos de la literatura [compárese: a) Org. Synth. Col. I. 249, u Org. Synth, 41, 50, y b) Cope. J. Am. Chem. Soc. 67, 1047 (1945)7.

A título de ejemplo, sean mencionados:

10.

a)

éster metílico de ácido cianoacético,

éster etílico de ácido cianoacético,

éster propílico de ácido cianoacético,

éster isopropílico de ácido cianoacético,

15.

éster n-butílico de ácido cianoacético, (compárese: Org.

Synth 41, pág. 5)

éster isobutílico de ácido cianoacético,

éster ter-butílico de ácido cianoacético,

éster hexílico de ácido cianoacético,

20.

éster bencílico de ácido cianoacético,

amida de ácido cianoacético,

metilamida de ácido cianoacético,

dietilamida de ácido cianoacético,

butilamida de ácido cianoacético,

25.

b)

éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metoxiacrílico,

éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,

éster butílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -butoxiacrílico,

éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -fenoxiacrílico,

30.

éster bencílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -benciloxiacrílico,



5. amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,  
diethylamida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptoacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -bencilmercaptoacrílico,  
amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptoacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta, \beta$ -diaminoacrílico,  
amida de ácido  $\beta, \beta$ -diaminoacrílico,
10. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánico-inertes y, en cuanto sean miscibles con agua, eventualmente diluidos con agua. A éstos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetrabromo de carbono, clorobenceno, alcoholes, tales como metanol, etanol,
15. propanol, butanol, alcohol bencílico, éter monometílico de glicol, éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de glicol, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, sulfonas, tales como sulfolano y bases terciarias, tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina. Como agentes básicos de condensación, entran en consideración bases inorgánicas y orgánicas. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos,
20. tales como hidróxido de sodio, carbonato de potasio y alcoholatos, tales como alcoholato de sodio y alcoholato de potasio.
25. Como catalizadores ácidos entran en consideración ácidos inorgánicos y orgánicos. A éstos pertenecen preferiblemente ácidos halogenhídricos, ácido sulfú-
- 30.

1416161



rico y ácidos sulfónicos, tales como ácido toluensulfónico y ácido trifluormetilsulfónico.

5. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 10° y 200° C, preferiblemente entre 20° y 100° C. Se trabaja a la presión normal, sin embargo, en recipientes cerrados puede trabajarse a una presión elevada.

10. En la realización del procedimiento según la invención (variante a), por mol de la hidracina (II) se aplican 1 mol del derivado de ácido cianoacético (III) y 1 a 3 moles, preferiblemente 2 moles del agente básico de condensación. Los compuestos de acuerdo con la invención, en este modo operativo, son obtenidos en forma de sus sales y pueden ser liberados por tratamiento con cantidades equivalentes de un ácido diluido. Pueden ser purificados fácilmente por recristalización en disolventes apropiados o por disolución con lejía sódica diluida, filtración en presencia de carbón animal y reprecipitación por ácidos diluidos.

20. En la realización del procedimiento según la invención (variante b), se hacen reaccionar 1 mol de la hidracina (II) y 1 mol del derivado de ácido acético (III) (derivado de ácido  $\beta$ -amino-acrílico), pudiendo partirse aquí tanto del derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico en forma libre, como también de sus sales de adición de ácido.
25. En el último caso, convenientemente se agrega 1 mol de una base, al objeto de liberar el derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico. Si se trabaja con el derivado de hidracina y derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico en forma libre, la
30. adición de 1 a 10 % de un catalizador ácido es convenien-



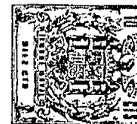
te. Puede procederse también de tal modo que se agrega a la mezcla de reacción una cantidad correspondientemente menor de una base para la neutralización de la sal del derivado de ácido aminoacrílico.

- 5. Puede dirigirse la reacción de tal modo que primeramente se forman las amidrazonas (IV) y que éstas entonces en una segunda etapa de reacción se hacen ciclizar térmicamente o por la acción de un agente básico de condensación a formar los compuestos de acuerdo con la invención. Particularmente ventajosa es, sin embargo, la síntesis de una sola etapa.

Como nuevas sustancias activas, pueden detallarse:

- 3-amino-1-(3,4,5-triclorobencil)-pirazolona-(5)
- 15. 3-amino-1-(4-fluorbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-bromobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-fluor-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3,4-dibromobencil)-pirazolona-(5)
- 20. 3-amino-1-(4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-fluor-3-bromobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-etilbencil)-pirazolona-(5)
- 25. 3-amino-1-(4-cloro-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-fluor-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-ter-butilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(2-cloro-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-cloro-5-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 30. 3-amino-1-(3-bromo-5-metilbencil)-pirazolona-(5)

416167



- 3-amino-1-(3,5-dimetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-propil-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-bromo-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-fenilbencil)-pirazolona-(5)
- 5. 3-amino-1-(3-fenilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-fenil-4-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-fenil-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-cloro-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-cloro-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 10. 3-amino-1-(4-fluor-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-bromo-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-cloro-5-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-trifluormetil-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metil-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5)
- 15. 3-amino-1-(3,4-dimetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(2,5-dimetilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3,4-trimetilenbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3,4-tetrametilen-5-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 20. 3-amino-1-(3,4-dimetoxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3,4-metilendioxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-cloro-4-metoxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-cloro-3-metoxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metil-3-metoxibencil)-pirazolona-(5)
- 25. 3-amino-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-nitrobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(2-nitrobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-nitro-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-nitro-4-metoxibencil)-pirazolona-(5)
- 30. 3-amino-1-(3-nitrobencil)-pirazolona-(5)

416167



- 3-amino-1-(2-metoxi-6-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(2-metoxi-6-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(2-nitro-6-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-ciano-4-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 5. 3-amino-1-(4-ciano-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-ciano-3-metoxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-sulfonamidobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-N,N-dimetilsulfonamidobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-carbonamido-bencil)-pirazolona-(5)
- 10. 3-amino-1-(4-N,N-dimetilcarbonamidobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-N,N-dimetilcarbonamidobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(1-metil-naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-cloro-naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 15. 3-amino-1-(4-metilsulfonil-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-metilsulfonil-4-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(3-metilsulfonil-4-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metilsulfonil-3-metilbencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-sulfonamido-3-clorobencil)-pirazolona-(5)
- 20. 3-amino-1-(5,6-dicloro-naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(6,8-dicloro-naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(5-cloro-naftilmetil-2)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-metilsulfonil-3-bromobencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5)
- 25. 3-amino-1-(3-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5)
- 3-amino-1-(4-trifluormetoxi-3-clorobencil)-pirazolona-(5).

Los nuevos compuestos según la invención constituyen sustancias aplicables como medicamentos. Suministrados oral o parenteralmente, producen un fuerte aumento de la eliminación de agua y de sales y, por ésto, pue-

30.

416167



den servir para el tratamiento de estados edematosos e hipertónicos. Además, los compuestos pueden ser aplicados en casos de una falla aguda del funcionamiento de los riñones.

5. Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas de un modo conocido en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, y soluciones con el empleo de sustancias de vehículo o disolventes inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados, debiendo el compuesto terapéuticamente activo estar presente en cada caso en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.
- 10.
15. Las formulaciones son producidas, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiéndose, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.
20. Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden citarse:
25. Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní y aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); sustancias sólidas de vehículo, tales
- 30.

4-6167



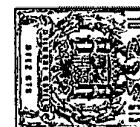
5. como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos en polvo (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar en bruto, lactosa y glucosa), emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

La aplicación procede en la forma usual, preferiblemente por vía oral o parenteral.

15. En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de las precisadas sustancias de vehículo, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias de adición, tales como almidón, preferiblemente fécula de papa, gelatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la producción de tabletas o comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, destinados para la administración oral, además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, las sustancias activas pueden ser mezcladas con diversos agentes mejoradores del sabor o con colorantes.

30. Para el caso de la administración parenteral,

6167



5. pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo de materiales de vehículo líquidos apropiados. Particularmente ventajoso para el caso de la aplicación parenteral comprobó ser el hecho de que los compuestos según la invención son capaces de formar sales bien hidrosolubles y resistentes a la hidrólisis. Estas sales son obtenidas, si los compuestos según la invención son reunidos, en un disolvente apropiado, con la cantidad equimolar de una base atóxica inorgánica u orgánica. Como ejemplos sean mencionadas: lejía sódica, lejía potásica, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroximetil-metano, glucosamina, N-metilglucosamina. También para la administración oral de los compuestos según la invención, tales sales pueden tener una importancia elevada, acelerando o retardando la resorción según se desea. Además de las sales arriba mencionadas, como ejemplos pueden citarse: sales de magnesio, sales de calcio, sales de aluminio y sales de hierro.

10. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso aplicar, en la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de preferencia, aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg del peso de cuerpo por día para lograr resultados eficaces, y en la administración oral, la dosificación por día es de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg del peso de cuerpo.

15. No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas y, es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la vía de administración, así como



- también de la especie de animal y su reacción individual al medicamento o del tipo de formulación del último y del momento, respectivamente del intervalo en que se hace la administración. Así, en pocos casos pueden ser suficientes cantidades menores que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros ha de ser sobrepasado el límite superior arriba indicado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir éstas sobre el día en varias administraciones individuales.
- 5.
10. Estas indicaciones valen para la aplicación de los compuestos según la invención tanto en la veterinaria, como también en la medicina humana.
- En lo que sigue, se describen, a título de ejemplo los efectos farmacéuticos de algunos de los compuestos según la invención. Los demás compuestos muestran propiedades comparables.
- 15.
20. Para la demostración del efecto diurético y salurético de los compuestos según la invención, se administra a perros y ratas la 3-amino-1-(4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-(5) descrita en el Ejemplo 12.
1. Ensayo con perros:
- a) Método:
- Unos perros de la raza Beagle recibieron en el día del ensayo, cada 30 minutos 1 ml/kg de una solución que contenía 0,4 ml de NaCl y 0,2 % de KCl. La orina formada durante los primeros 60 minutos fué desechada. Entonces se administró oralmente el preparado de ensayo con 0,5 mg/kg de gacha de tragacanto al 0,1 % y se juntó la orina durante 3 horas. Del volumen de orina (ml/kg) y de la concentración de electrolito medida (m mol/l) se
- 25.
- 30.

416167



calculó la secreción renal en  $\mu$  Val/kg/3 horas. La determinación de sodio y de potasio fué hecha por el fotómetro de llama, y la determinación de cloruro por el potenciómetro.

5. b) Resultados:

Los resultados están representados en la Tabla I. La secreción de sodio y de agua es aumentada considerablemente después de la administración oral del preparado de ensayo. El efecto depende de la dosis. Ya después de la administración de 1 mg/kg p.o. la secreción de sodio, en comparación con los animales testigos tratados, aumenta hasta el quintuplo. Por otra parte, la secreción de potasio, después de la administración de esta dosis, llega a ser duplicada solamente.

10.

15.

TABLA I

Secreción en ml, respectivamente  $\mu$  Val/kg/3 horas

	<u>Agua</u>	<u>Sodio</u>	<u>Cloruro</u>	<u>Potasio</u>
testigos	7,7 $\pm$ 1,8	471 $\pm$ 335	787 $\pm$ 283	374 $\pm$ 100
0,3 mg/kg p.o.	7,9	644	966	292
20. 1 mg/kg p.o.	20,2	2539	3054	600
3 mg/kg p.o.	40,1	4577	5746	1110

20.

Secreción de electrolito y de agua en perros bajo la acción de 3-amino-1-(4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-(5), valores medios de cada vez 2 animales (testigos = 5 animales).

25.

2. Ensayo con ratas

a) Método:

Unas ratas machos SPF de la raza Wistar recibieron, mediante la sonda esofágica, 10 ml/kg de gacha de tragacanto al 0,1 %. Con este líquido se administró

30.

416167



el preparado de ensayo en mg/kg. Entonces se colocaron los animales de a dos en jaulas de diuresis. El periodo de recolección de orina era de 5 horas. La orina fué juntada, fué filtrada y analizada químicamente.

5. b) Resultados:

Los resultados de los ensayos están representados en la Tabla II. También en ratas, después de la administración oral del preparado de ensayo, se produce un aumento de la secreción de NaCl y de agua, dependiente de la dosis. Como en el caso de perros, se ejerce una influencia sustancialmente mayor sobre la secreción de sodio que sobre la secreción de potasio.

TABLA II

Secreción en ml, respectivamente  $\mu$  Val/kg/5 horas

	agua	sodio	cloruro	potasio
15. testigos	19,8 $\pm$ 1,8	445 $\pm$ 81	797 $\pm$ 112	561 $\pm$ 72
3 mg/kg p.o.	32,1 $\pm$ 4,4	2010 $\pm$ 534	2700 $\pm$ 601	795 $\pm$ 103
10 mg/kg p.o.	48,8 $\pm$ 3,8	3819 $\pm$ 385	4910 $\pm$ 440	1134 $\pm$ 88
30 mg/kg p.o.	67,2 $\pm$ 2,7	5916 $\pm$ 199	7482 $\pm$ 288	1572 $\pm$ 61

20. Secreción de electrolito y de agua en ratas bajo la acción de 3-amino-1-(4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-(5), valores medios y dispersión  $s_{\bar{x}}$  de cada vez 16 animales.

25. Según el método descrito en el precedente ensayo con ratas, se ensayaron todavía los efectos de los compuestos de los Ejemplos de Preparación 7 y 1, en ra-

416167



tas. Los resultados de estos ensayos ejemplares están representados en las siguientes Tablas III y IV.

TABLA III

Secreción en ml, respectivamente  $\mu$  Val/kg/5 horas

5.	agua	sodio	cloruro	potasio
testigos	<u>20,5</u> $\pm$ 0,8	<u>817</u> $\pm$ 81	<u>1011</u> $\pm$ 72	<u>364</u> $\pm$ 35
30 mg/kg p.o.	<u>15,3</u> $\pm$ 1,2	<u>627</u> $\pm$ 72	<u>917</u> $\pm$ 87	<u>335</u> $\pm$ 51
100 mg/kg p.o.	<u>22,6</u> $\pm$ 2,9	<u>1281</u> $\pm$ 289	<u>2095</u> $\pm$ 358	<u>710</u> $\pm$ 75

10.

Secreción de electrolito y de agua en ratas bajo la acción del compuesto del Ejemplo 7. Valores medios y dispersión de cada vez 10 animales.

TABLA IV

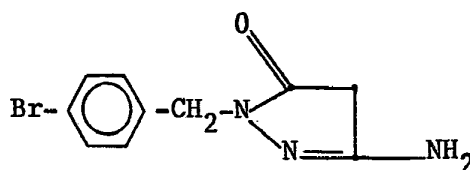
Secreción en ml, respectivamente  $\mu$  Val/kg/5 horas

15.	agua	sodio	cloruro	potasio
testigos	<u>20,5</u> $\pm$ 0,8	<u>817</u> $\pm$ 81	<u>1011</u> $\pm$ 72	<u>364</u> $\pm$ 35
30 mg/kg p.o.	<u>21,7</u> $\pm$ 1,1	<u>1254</u> $\pm$ 92	<u>1911</u> $\pm$ 91	<u>453</u> $\pm$ 28
100 mg/kg p.o.	<u>49,8</u> $\pm$ 0,8	<u>4394</u> $\pm$ 218	<u>5837</u> $\pm$ 162	<u>1304</u> $\pm$ 51

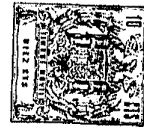
20.

Secreción de electrolito y de agua en ratas bajo la acción del compuesto del Ejemplo 1. Valores medios y dispersión de cada vez 10 animales.

Ejemplo 1



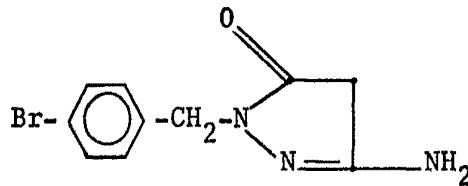
446157



5. En 200 ml de etanol se disuelven 9,2 g. de sodio metálico. Entonces, a la temperatura ambiente se agrega una mezcla de 25 g. de éster etílico de ácido cianoacético y de 35 g. de p-bromobencilhidracina en 50 ml de etanol. Se calienta durante 2 horas a 60° C, por filtración a succión se separa la sustancia precipitada y se concentra por evaporación el filtrado se toma con agua, se agita con éter y se acidula la fase acuosa con ácido acético diluido. Para la purificación, se recristaliza el producto en bruto dos veces en alcohol.
- 10.

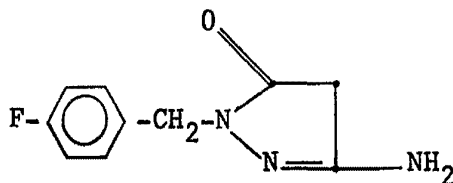
Se obtienen 17 g. de agujas enredadas del P.f. = 139° C, correspondientes a un 36 % de la teoría.

Ejemplo 2



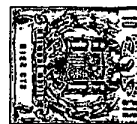
15. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido β-amino-β-etoxiacrílico y de 20 g. de 4-bromobencilhidracina, por agitación durante 5 horas en alcohol a 50° C, después de la elaboración como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 15,6 g. (correspondientes a un 58% de la teoría) de cristales incoloros del P.f. = 139° C.
- 20.

Ejemplo 3



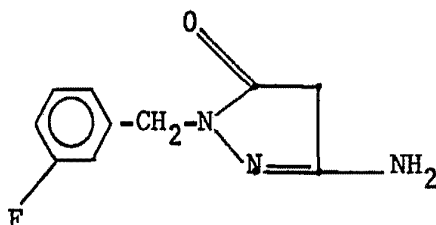
1416167

- 24 -



5. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 13 g. de 4-fluorbencilhidracina, por agitación durante 5 horas en etanol a 60° C, después de la elaboración como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 13,2 g. (correspondientes a un 63 % de la teoría) de cristales incoloros del P.f. = 148° C.

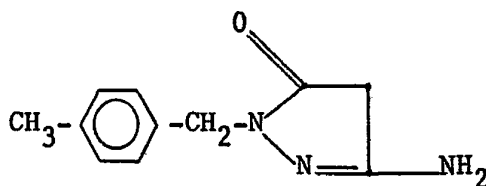
Ejemplo 4



10. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 13 g. de 3-fluorbencilhidracina, por agitación durante 5 horas en etanol a 60° C, después de la elaboración como descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 11,3 g. (correspondientes a un 55 % de la teoría) de cristales incoloros del P.f. = 129° C.

15.

Ejemplo 5



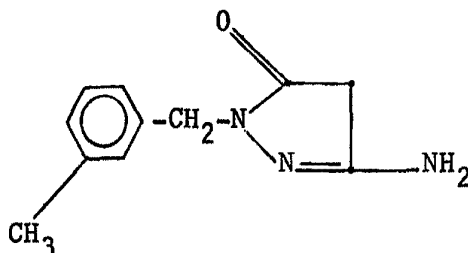
20. Se introducen 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico conjuntamente con 13,6 g. de 4-metilbencilhidracina en 75 ml de piridina. Se agita durante 8 horas a la temperatura ambiente y se elimina la piridina bajo una presión reducida. Se mezcla el residuo con una solución de 4,6 g. de Na en 100 ml de

1416167



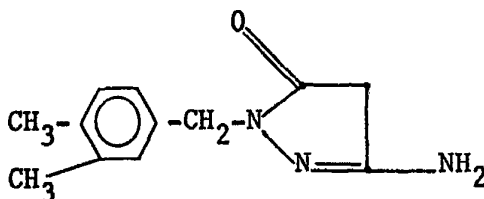
5. etanol y se calienta la mezcla durante una hora a 60° C. Se elimina el alcohol y se recoge el residuo con 100 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con éter, se clarifica con carbón y se acidula. Se obtiene un precipitado de color amarillo que, después de la redisolución en alcohol, funde a 149° C. El rendimiento asciende a 7,3 g, correspondientes a un 36 % de la teoría.

Ejemplo 6



10. En 100 ml de etanol se disuelven 4,6 g. de Na. A esta solución se agrega una mezcla de 12 g. de éster etílico de ácido cianoacético y de 13,6 g. de 3-metilbenzilhidracina. Bajo agitación y desviación de N<sub>2</sub> se calienta durante 5 horas a la temperatura de ebullición. Después de eliminar el disolvente, recoger en agua, extraer con éter y clarificar con carbón animal, se obtienen,
15. después de la acidulación con ácido acético cristales blancos, que redisolultos en etanol funden a 92° C. El rendimiento asciende a 10,3 g, correspondientes a un 51 % de la teoría.
- 20.

Ejemplo 7

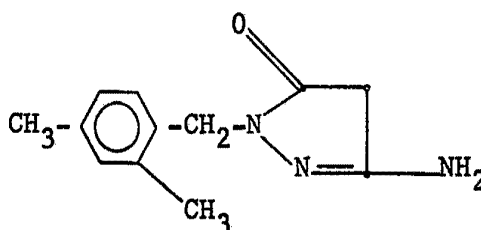


426167



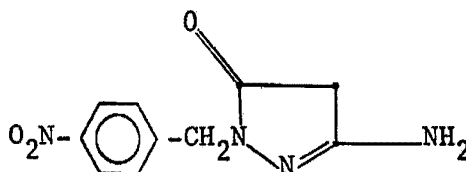
5. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 15 g. de 3,4-dimetilbencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 16 g. (correspondientes a un 74% de la teoría) de agujitas incoloras del P.f. = 160° C.

Ejemplo 8



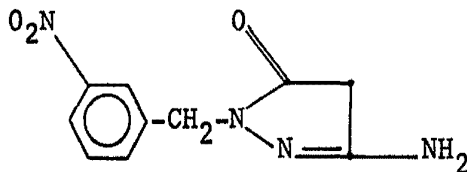
10. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 15 g. de 2,4-dimetilbencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 14,3 g. (correspondientes a un 66 % de la teoría) del P.f. = 151° C.

Ejemplo 9

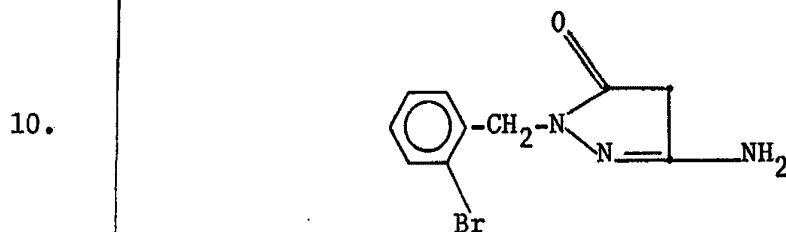


15. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 16,7 g. de 4-nitrobencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 17,3 g. de cristales amarillentos del P.f. = 182° C, correspondientes a un 74 % de la teoría.
- 20.

416167

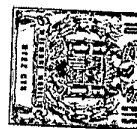
Ejemplo 10

5. A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 16,7 g. de 3-nitrobencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 12,3 g. de cristales amarillos del P.f. = 163° C, correspondientes a un 52 % de la teoría.

Ejemplo 11

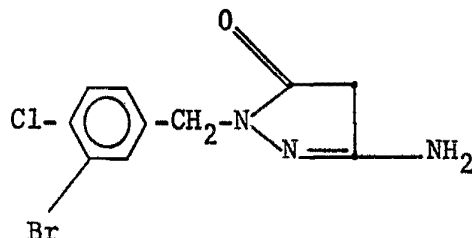
15. Se instilaron 42,4 g. de 2-bromobencilhidracina bajo nitrógeno en una solución de 33,4 g. de éster metílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol. Después de una agitación durante 15 horas a la temperatura ambiente, se concentró la solución en vacío, se recogió por succión el precipitado formado y se lo disolvió en lejía sódica 2-normal. Se extrajo la solución alcalina otra vez con éter y subsiguientemente se la aciduló debilmente con ácido acético diluido, precipitándose el producto. Después de su recristalización en etanol, el
- 20.

476167



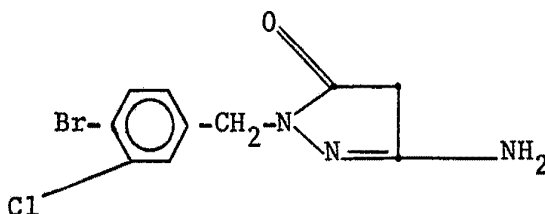
mismo fundía a 168-169° C. Rendimiento: 27,5 g. (49 %).

Ejemplo 12



5. 49 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico se disolvieron conjuntamente con 2 g. de ácido p-toluensulfónico en 225 ml de etanol y en la solución bajo nitrógeno se distribuyeron 72 g. de 3-bromo-4-clorobencilhidracina. Después del reposo durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se
10. lo recristalizó dos veces en etanol. P.f. = 171-172° C, rendimiento: 40 g. (43 %).

Ejemplo 13

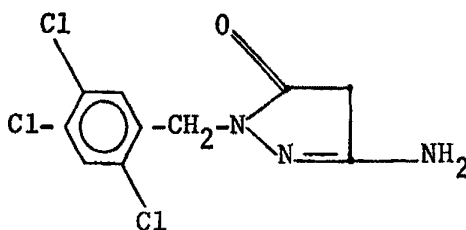


15. En una solución de 33,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de etanol bajo nitrógeno se instilan 48,8 g. de 4-bromo-3-clorobencilhidracina. Después de una agitación posterior durante 2 horas, se deja la solución en reposo. La cristalización del producto comenzó al cabo de 4 horas. Se lo recogió por succión y se
20. lo recristalizó dos veces en éter. P.f. = 145-146° C.



Rendimiento: 23 g. (37 %).

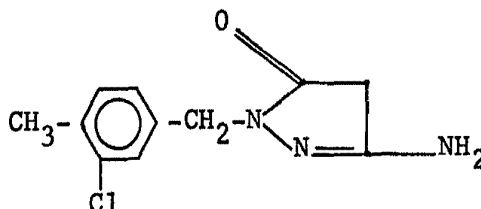
Ejemplo 14



5. 54,7 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico se disolvieron conjuntamente con 2 g. de ácido p-toluensulfónico en 400 ml de etanol. En esta solución bajo nitrógeno se instiló una solución de 77,6 g. de 2,4,5-triclorobencilhidracina en 200 ml de etanol. Después de una agitación posterior durante 2 horas, se dejó la solución en reposo durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo disolvió en lejía sódica 2-normal. Se extrajo la solución alcalina varias veces con éter y entonces se la aciduló debilmente con ácido acético diluido, precipitándose el producto
10. que, después de la recristalización en etanol, fundía a
15. 195-196° C.

Rendimiento: 38 g. (38 %).

Ejemplo 15



20. En una solución de 46,7 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico en 200 ml de etanol

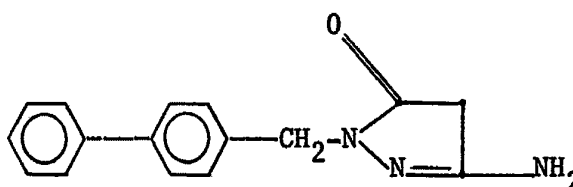
416167



5.

bajo nitrógeno se instilaron 50 g. de 4-metil-3-cloroben-  
cilhidracina. Después de una agitación posterior durante  
2 horas, el producto se precipitó. Se lo recogió por suc-  
ción y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 130-131° C.  
Rendimiento: 35 g. (50 %).

Ejemplo 16

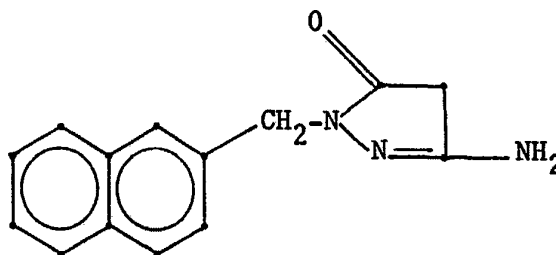


10.

En una solución de 23,4 g. (0,147 moles) de  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de  
1 g. de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo  
nitrógeno se instiló una solución de 29 g. de 4-fenilben-  
cilhidracina en 60 ml de etanol, subiendo la temperatura  
de 22° C hasta 32° C. Después del reposo durante la no-  
che, se concentró la solución de reacción en vacío, se  
15. disolvió el precipitado formado en lejía sódica 2-normal  
y se extrajo la solución alcalina varias veces con éter.  
La adición de ácido acético hasta la reacción debilmente  
ácida dió el producto que después de la recristalización  
en etanol fundía a 185-186° C. Rendimiento: 13 g. (33 %).

20.

Ejemplo 17



196187

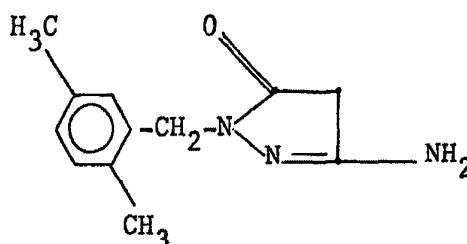


5.

En una solución de 37,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instiló una solución de 40,5 g. de N-(hidracinometilnaftaleno). Se agitó todavía durante 2 horas. Al cabo de otras 2 horas, se precipitó el producto que se recogió por succión y se recrystalizó en etanol. P.f. = 156-157° C. Rendimiento: 22 g. (39 %).

Ejemplo 18

10.

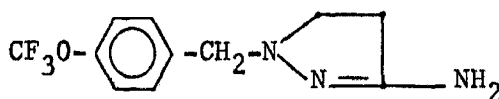


15.

En una solución de 28,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 130 ml de etanol se instilaron 26,6 g. de 2,5-dimetilbencilhidracina, subiendo la temperatura de 25° C hasta 35° C. Después de una agitación durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recrystalizó en etanol. P.f. = 124° C. Rendimiento: 20 g. (52 %).

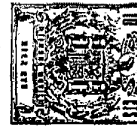
Ejemplo 19

20.



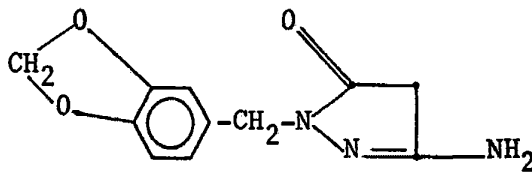
A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 20,6 g. de 4-trifluormeto-

3167



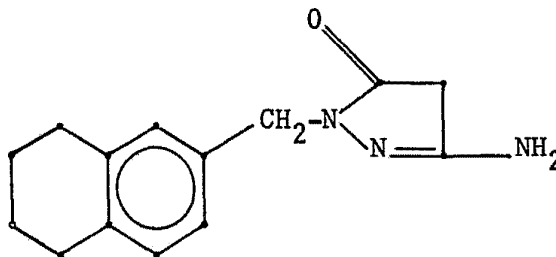
xibencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 8,7 g. de cristales incoloros del P.f. = 99°, correspondientes a un 32 % de la teoría.

5.

Ejemplo 20

A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 16,6 g. de 3,4-metilendioxibencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 12,1 g. de cristales incoloros del P.f. = 218° C, correspondientes a un 52 % de la teoría.

10.

Ejemplo 21

15.

A partir de 17,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 17,6 g. de 3,4-tetrametil-*en*bencilhidracina, en forma análoga al modo operativo descrito en el Ejemplo 1, después de la recristalización en alcohol, se obtienen 15,6 g. de cristales incoloros del P.f. = 103° C. El compuesto se cristaliza con 1 mol de alcohol de cristalización. El rendimiento es de un

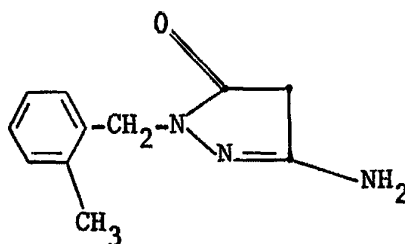
20.

1616167



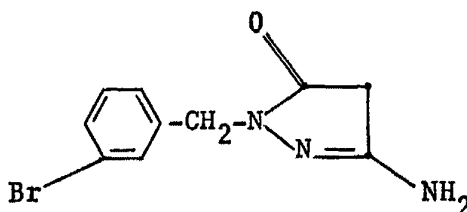
54 % de la teoría.

Ejemplo 22



5. En una solución de 32 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 300 ml de etanol se instilan a la temperatura ambiente 27,5 g. de o-metilbencilhidracina disueltos en 100 ml de etanol. Después de un reposo durante la noche, se concentró la solución de reacción en vacío,
10. se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 138° C, rendimiento: 15 g. (37 %).

Ejemplo 23



15. 20,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico se disolvieron conjuntamente con 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol. En esta solución bajo nitrógeno se instilaron 26 g. de m-bromobencilhidracina. Después de una agitación durante 2 horas,
20. se dejó la solución en reposo durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recrista-

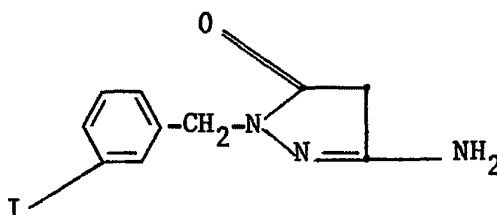
1416167



lizó en etanol.

P.f. = 160° C. Rendimiento: 12 g. (35 %).

Ejemplo 24

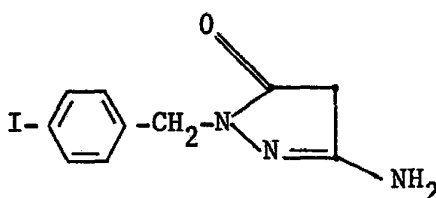


5.

En una solución de 28,6 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 350 ml de etanol se instiló una solución de 45 g. de m-yodobencilhidracina en 70 ml de etanol. Después de la agitación durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 186° C. Rendimiento: 16 g. (28 %).

10.

Ejemplo 25



15.

En una solución de 16,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol bajo nitrógeno se instiló una solución de 25,5 g. de p-yodobencilhidracina en 100 ml de etanol. Después de agitarse durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recristalizó el residuo en etanol.

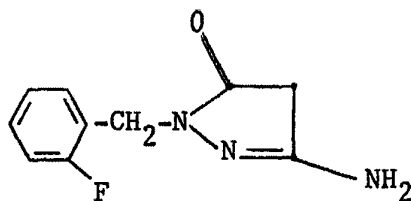
20.

P.f. = 158° C. Rendimiento: 15 g. (47 %).

L 161671

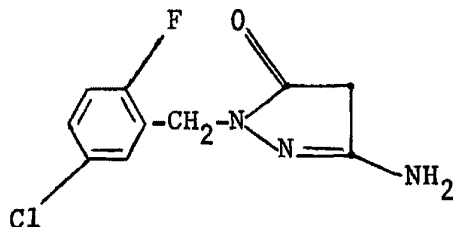


Ejemplo 26



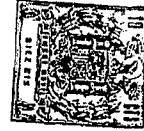
5. 30,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico se disolvieron conjuntamente con 2 g. de ácido p-toluensulfónico en 300 ml de etanol y en la solución bajo nitrógeno se distribuyeron 27,1 g. de o-fluorbencilhidracina. Después de una agitación durante 2 horas, se dejó la solución en reposo durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo re-
10. cristalizó en etanol. P.f. = 146° C. Rendimiento: 11 g. (27 %).

Ejemplo 27

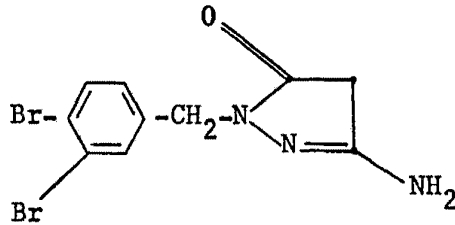


15. En una solución de 19,8 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 0,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 21,6 g. de 2-fluor-5-clorobencilhidracina, su-
20. biendo la temperatura de 20° C hasta 30° C. Después de una agitación durante 2 horas, se dejó la solución en reposo durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 160° C. Rendimiento: 17 g. (57 %).

1416167

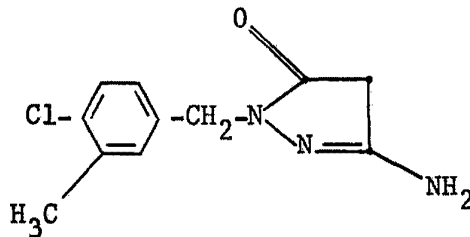


Ejemplo 28



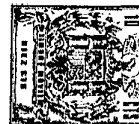
5. 12,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico se disolvieron conjuntamente con 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol. En la solución se instiló bajo nitrógeno una solución de 21,6 g. de 3,4-dibromobencilhidracina en 50 ml de etanol. Después de la agitación durante la noche, se concentró el disolvente en vacío, se recogió el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 182° C. Rendimiento: 11 g. (41 %).
- 10.

Ejemplo 29



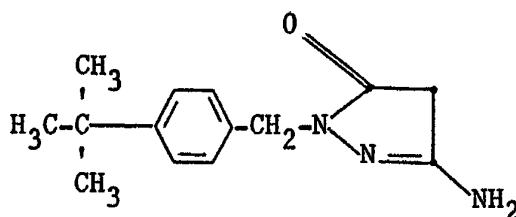
15. En una solución de 19,1 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 20,5 g. de 3-metil-4-clorobencilhidracina. Se agitó la solución de reacción durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol.
- 20.

16-5167



P.f. = 131° C. Rendimiento: 10 g. (35 %).

Ejemplo 30

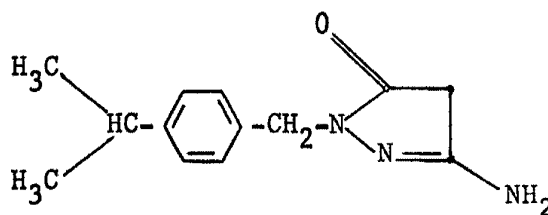


5.  
10.  
15.

En una solución de 22 g. de éster etílico de ácido β-amino-β-etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 24,6 g. de p-ter-butylbencilhidracina, subiendo la temperatura de 24° C hasta 30° C. Después de la agitación durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío; el residuo aceitoso se solidificó después de la adición de 50 ml de éter de petróleo. Se recogió por succión el producto obtenido y se lo recristalizó en etanol.

P.f. = 126° C. Rendimiento: 8 g. (24° C).

Ejemplo 31



20.

A una solución de 31,8 g. de éster etílico de ácido β-amino-β-etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de etanol bajo nitrógeno se agregan 32 g. de p-isopropilbencilhidracina. Después de una agitación durante 2 horas, se dejó la solución en reposo durante la noche. Se recogió por succión el precipi-

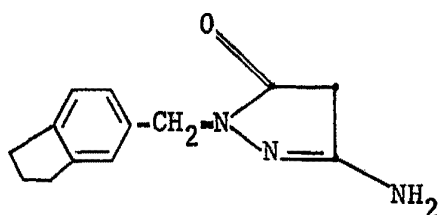
3167



tado formado y se lo recrystalizó en etanol.

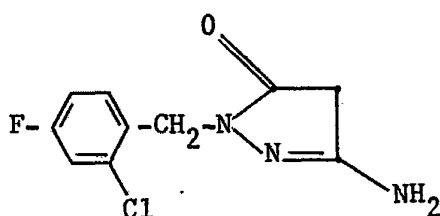
P.f. = 105° C. Rendimiento: 18,3 g. (40 %).

Ejemplo 32



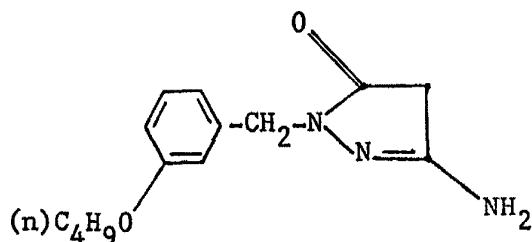
- 5. En una solución de 14,8 g. de éster etílico de ácido β-amino-β-etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 15,1 g. de 5-hidracinometilindano disueltos en 50 ml de etanol. Después de la agitación durante la noche,
- 10. se recogió por succión el precipitado y se lo recrystalizó en etanol. P.f. = 146° C. Rendimiento: 9 g. (42 %).

Ejemplo 33

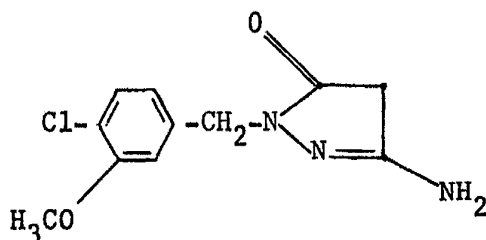


- 15. En una solución de 49,2 g. de éster etílico de ácido β-amino-β-etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 53,8 g. de 2-cloro-4-fluorbencilhidracina, su-  
biendo la temperatura de 22° C hasta 32° C. Después del  
reposo durante la noche, se recogió por succión el preci-  
pitado formado y se lo recrystalizó en etanol. P.f. =
- 20. 192° C.  
Rendimiento: 25 g. (34 %).

31671

Ejemplo 34

5. En una solución de 14,8 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 80 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 18 g. de 3-n-butoxibencilhidracina. Después de una agitación durante 2 horas, se dejó la solución en reposo durante la noche. Se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 110° C.
10. Rendimiento: 8 g. (33° C).

Ejemplo 35

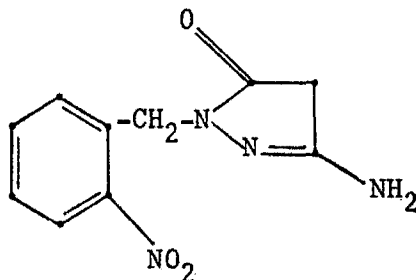
15. En una solución de 50,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol bajo nitrógeno se instilan 59 g. de 4-cloro-3-metoxibencilhidracina. Después del reposo durante la noche se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol.
20. P.f. = 148° C.

3167



Rendimiento: 30 g. (38 %).

Ejemplo 36

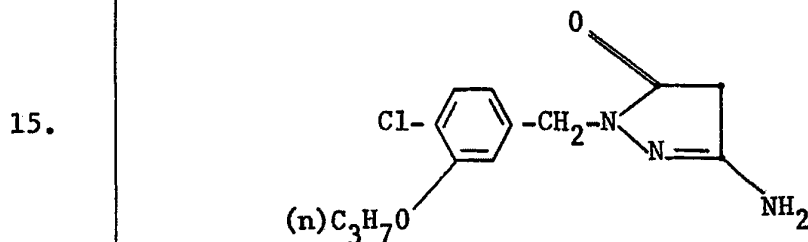


5. En una solución de 45,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 47,8 g. de o-nitrobenzilhidracina. Después del reposo durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se distribuyó el

10. residuo en una mezcla de éter y etanol (2 : 1). Se recogió por succión el producto precipitado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 190° C.

Rendimiento: 23 g. (34 %).

Ejemplo 37



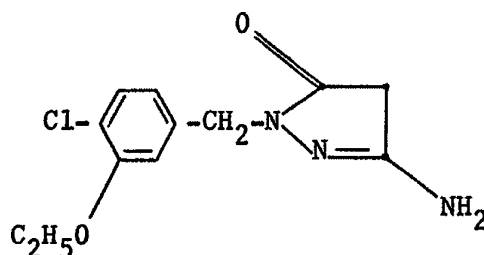
20. A una solución de 55,6 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 300 ml de etanol bajo nitrógeno se agregaron 77 g. de 4-cloro-3-(n)-propoxi-bencilhidracina. Después de agitarse durante la noche, se eliminó el di-



solvente por destilación en vacío, se recoge por succión el producto formado y se lo recristaliza en etanol. P.f. = 143° C. Rendimiento: 25 g. (25 %).

Ejemplo 38

5.

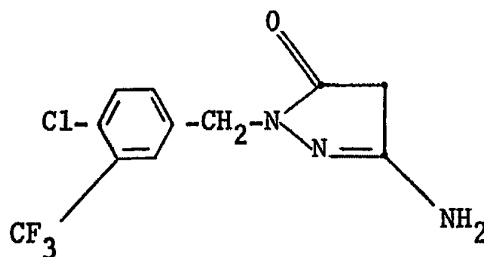


10.

A una solución de 35 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 1 g. de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol bajo nitrógeno se agregan 45,5 g. de 4-cloro-3-etoxibencilhidracina. Después de agitarse durante la noche, se recogió por succión el precipitado formado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 143° C. Rendimiento: 15,2 g. (26 %).

Ejemplo 39

15.



20.

En una solución de 46,1 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 2 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 67 g. de 4-cloro-3-trifluormetilbencilhidracina. Después de la agitación durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío, se recogió por

2.0167

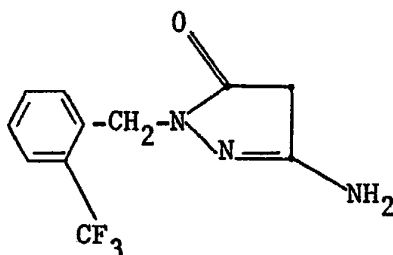


succión el residuo que se solidificaba, y se lo recristalizó en etanol.

P.f. = 132° C. Rendimiento: 25 g. (30 %).

Ejemplo 40

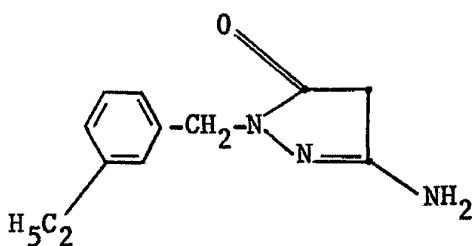
5.



En una solución de 38,2 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de 2 g. de ácido p-toluensulfónico en 250 ml de etanol bajo agitación se instilaron 46 g. de 2-trifluormetilbencilhidracina. Después de la agitación durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recristalizó el residuo en etanol. P.f. = 184° C. Rendimiento: 22 g. (34 %).

10.

Ejemplo 41



15.

En una solución de 15,1 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 80 ml de etanol se instilaron 14,2 g. de 3-etilbencilhidracina, subiendo la temperatura de 22° C hasta 30° C. Después de la agitación durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación

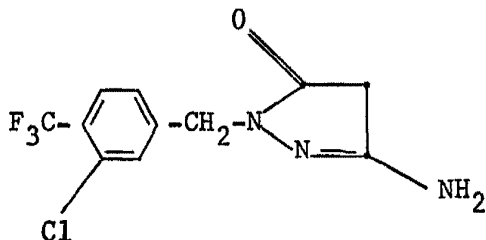
20.



45167  
en vacío y se recristalizó el residuo sólido en etanol.

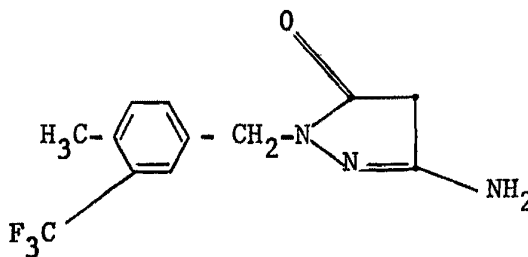
P.f. = 73° C. Rendimiento: 5 g. (24 %).

Ejemplo 42



5. En una solución de 23,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 33 g. de 3-cloro-4-trifluormetilbencilhidracina. Después de la agitación durante la noche,
10. se recogió por succión el producto precipitado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 83° C. Rendimiento: 24 g. (56 %).

Ejemplo 43

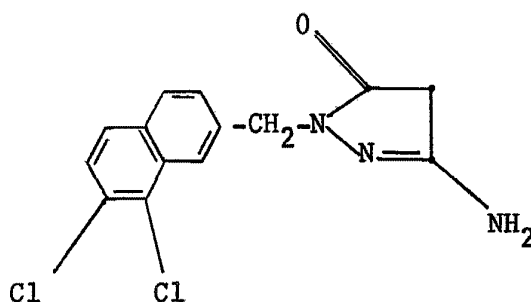


15. En una solución de 26,5 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se instilaron 34 g. de 4-metil-3-trifluormetilbencilhidracina. Después de la agitación durante la noche,
20. se recogió por succión el producto precipitado y se



lo recristalizó en etanol. P.f. = 103° C. Rendimiento: 20 g. (44 %).

Ejemplo 44



5. A una solución de 10,3 g. de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol bajo nitrógeno se agregan 15,1 g. de 1,2-dicloro-7-hidracino-
10. metil-naftaleno. Después de la agitación durante la noche, se recogió por succión el precipitado y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 200° C. Rendimiento: 4,7 g. (23 %).

N O T A

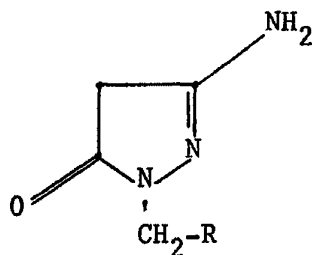
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una So-
20. licitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 23 de junio de 1972, bajo el número P 22 30 792.2; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

416167



Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 3-AMINO-PIRAZOLONAS-(5); caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la producción de 3-amino-pirazolonas-(5), de fórmula



10. en la cual R representa un radical fenilo sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en alquilo, fenilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido, alquilamino, fluor, bromo y yodo, pudiendo dos sustituyentes en el anillo de fenilo juntos formar eventualmente un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, capaz de contener átomos de oxígeno y/o
15. de azufre; o un radical fenilo sustituido por un grupo  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ), un grupo alcoxi o la agrupación  $-O-(CH_2)_n-N-(alquilo)_2$  ( $n = 2$  a  $3$ ); o un radical fenilo sustituido por dos sustituyentes iguales del grupo consistente en alcoxi y trifluormetilo; o un radical fenilo sustituido por dos sustituyentes distintos del grupo consistente en alquilo, fenilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilamino, ciano, carbonamido, sulfonamido,  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ) y nitro; o un radical fenilo sustituido por tres átomos de cloro; o un radical
20. naftilo sustituido por 1 a 2 átomos de halógeno iguales
- 25.

1416167

- 46 -



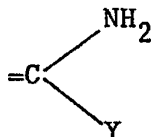
o distintos y/o alquilo, o un radical  $\beta$ -naftilo, antrilo o fenantrilo no sustituido; caracterizado porque se hacen reaccionar hidracinas de fórmula (II)



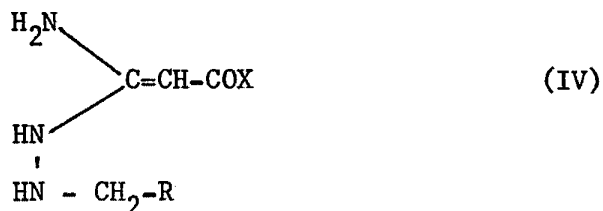
5. en la cual R tiene el significado arriba definido, con derivados de ácido acético de fórmula (III)



10. en la que X es un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, Y' es hidrógeno e Y'' es nitrilo o Y' e Y'' juntos representan el grupo



15. representando Y un radical alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilmercapto o aralquilmercapto o el grupo amino, eventualmente después del aislamiento de las amidrazonas intermedias formadas de la fórmula (IV)



en la cual X y R tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de catalizadores básicos o ácidos, tales como hidróxidos

4.5167

- 47 -



alcalinos y alcalinotérreos y carbonatos o tales como ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 20° y 100° C.

5. 2.- Procedimiento para la producción de 3-amino-pirazolonas-(5), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 47 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 2 JUN. 1973

10.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEBO Y RIVERA  
D.º.º. Firmados L. Gósta Forastador