

Nº 417.967

Int. Cl. C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES.

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, NORTH CHICAGO.

Illinois, USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN

NUEVO DERIVADO DE 4-NITROPIRAZOL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 282.889 del 21.8.72



1

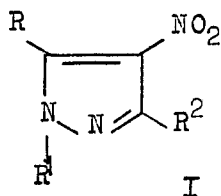
boariloxi, piranilo, tiocarbamoilo, halocarboalcoxi, aroilo, aroilo sustituido, ariloxiaceto, ariloxiaceto sustituido, ariltioaceto, ariltioaceto sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenacetilo, fenacetilo sustituido, fosfonoalquilo, 5 tiofosfonoalquilo, acetilanilida y sales metálicas de cualquiera de los grupos R¹ y R⁴ anteriores, en un vehículo agronómicamente aceptable.

10

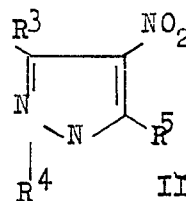
También se refiere a composiciones que contienen una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos anteriores como ingrediente activo, en un vehículo agronómicamente aceptable.

15

Además, también se cree que son nuevos ciertos compuestos con la estructura indicada por las fórmulas anteriores. Estos compuestos tienen fórmulas seleccionadas entre el grupo formado por:



y



20

donde R, R², R³ y R⁵ están seleccionados entre el grupo formado por alquilo C₂-C₂₀, hidrógeno, halógeno, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido y haloalquilo; y R¹ y R⁴ están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo, haloalquilo, halotioalquilo, ariltio, alquiltio, 25 ariltio sustituido, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo sustituido, diarilcarbamoilo sustituido, alquilarilcarbamoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo sustituido, formilo, carboalcoxi, carboariloxi, piranilo, 30



1 tiocarbamoilo, halocarboalcoxi, aroilo, aroilo sustituido,
ariloxiaceto, ariloxiaceto sustituido, ariltioaceto, ariltio-
aceto sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenacetilo,
fenacetilo sustituido, fosfonoalquilo, tiofosfonoalquilo y
5 acetanilido, con la condición de que cuando R⁵ es cloro y R³
es hidrógeno, el nitrógeno en la posición 1 está sustituido.

La recolección de los cultivos frutales ha sido rea-
lizada tradicionalmente mediante trabajo manual. Sin embargo,
durante los últimos años la escasez de mano de obra urgió el
10 desarrollo de otros medios para arrancar y recolectar las fru-
tas. Con este objeto se han puesto a punto una amplia varie-
dad de dispositivos mecánicos, todos los cuales operan de
acuerdo con un principio diferente con objeto de arrancar
la fruta de los árboles o plantas. Por ejemplo, un dispositi-
15 vo utiliza unos ventiladores gigantescos para producir inten-
sas corrientes de aire que arrancan la fruta de los árboles.
Otro dispositivo comprende una serie de brazos dentados o ra-
nurados que funcionan peinando las ramas de los árboles ras-
trillando así la fruta de los mismos. Finalmente, se han pue-
20 to a punto sacudidores mecánicos con un brazo o aguilón que
se conecta a una rama o al tronco del árbol y funciona sacu-
diendo violentamente el árbol para soltar la fruta. Sin embar-
go, ninguno de estos dispositivos ha sido totalmente útil en
muchos cultivos. Si la fruta está firmemente unida al árbol,
25 las fuertes corrientes de aire o las sacudidas mecánicas hacen
que la fruta choque con pinchos, ramas y otras frutas, golpeán-
dose y lesionándose. Como la fuerza necesaria para arrancar
la fruta firmemente sujeta es habitualmente la fuerza neces-
aria para desgarrar el hollejo, muchas frutas sufren heridas
30 abiertas y desgarraduras cuando se emplean estos dispositivos



1 mecánicos y los brazos ranurados. El resultado es una fruta
de mala calidad ya que habitualmente transcurre un considera-
ble periodo de tiempo entre el momento de la recolección y el
5 momento de su consumo final, durante el cual la fruta se de-
teriora y aparecen las lesiones y golpes. Además, la fuerza
producida por estos dispositivos mecánicos es suficiente pa-
ra arrancar las ramitas, hojas y ramas que son arrastradas
con la fruta a la fábrica de transformación. Esta materia ex-
traña debe ser separada manualmente para evitar daños a la
10 maquinaria transformadora de la fruta, lo que constituye una
operación laboriosa y costosa. Finalmente se ha observado
que los periodos largos de sacudida mediante los sacudidores
mecánicos dañan la corteza y perturban el sistema de raíces,
lo que fácilmente puede dar lugar a la destrucción de la plan-
15 ta a largo plazo.

Ahora se ha encontrado que tratando primero las
plantas frutales con un agente de abscisión química apropia-
do, la fruta puede separarse con poco o ningún trabajo mecá-
nico. Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporci-
20onar composiciones químicas que inducen la abscisión de la
fruta madura o casi madura de las plantas frutales. Otro ob-
jeto es proporcionar agentes de abscisión química que operan
induciendo la abscisión de la fruta sin producir efectos per-
judiciales sobre las plantas frutales. Todavía otro objeto es
25 proporcionar un nuevo método de recolección de fruta madura
o casi madura de las plantas frutales que consiste esencial-
mente en aplicar agentes de abscisión química. Otro objeto
es proporcionar un nuevo método de recolección de fruta madu-
30ra o casi madura de las plantas frutales que combina la apli-
cación de agentes de abscisión química y medios mecánicos pa-



1 ra completar la recolección. Otro objeto es proporcionar un
nuevo método de recolección de fruta madura o casi madura de
las plantas frutales que combina la aplicación de agentes de
abscisión química y medios mecánicos para completar la reco-
5 lección sin producir efectos perjudiciales a las plantas fru-
tales. Otros objetos y ventajas resultarán evidentes a los
expertos en la técnica en la lectura de esta descripción.

Las frutas generalmente proceden de plantas clasi-
ficadas en el sub-reino Embryophyta y Pylum Angiospermae. Los
10 frutos propiamente dichos se clasifican como frutos simples,
frutos múltiples y frutos accesorios. Los frutos simples com-
prenden los frutos carnosos, como uvas, plátanos, tomates y
naranjas, entre otros, y drupas como melocotones, ciruelas,
cerezas y albaricoques. Los frutos múltiples se definen como
15 un racimo de varios a muchos ovarios madurados producidos
por varias flores arracimadas sobre la misma inflorescencia,
como la naranja Osage y piña. Los frutos accesorios son los
frutos con partes distintas de los ovarios adheridas a los
ovarios maduros y circundándolos, tales como fresas, manzanas,
20 peras y membrillos. El método químico de inducir la abscisión
de la fruta aquí descrito funciona en todos estos tipos de
frutos. Desde un punto de vista práctico y económico, sin em-
bargo, esta invención se refiere más a la recolección de fru-
tas derivadas de los árboles frutales y vides de valor econó-
mico, como naranjas, cerezas, aceitunas y bayas y se hará re-
25 ferencia a este tipo de fruta para fines ilustrativos aunque
se sobreentiende que la invención no queda limitada por ellas.

El fenómeno de la abscisión o separación de un ór-
gano, como una hoja o fruto, de la planta es una función de
30 reacciones bioquímicas que tienen lugar en el órgano, su ta-



1 llo y la rama a la que está unido. La abscisión se produce
por diferenciación celular en la base del tallo del órgano
formando una capa celular denominada capa de separación. Es-
ta capa se forma a partir de células maduras del tallo o co-
5 mo resultado de la actividad de crecimiento en esa zona. La
capa interna de las paredes celulares se vuelve blanda y ge-
latinosa perdiendo su adherencia de manera que cualquier li-
gero movimiento del aire produce la ruptura y desprendimiento
del órgano. Aunque este mecanismo ha sido aceptado generalmen-
10 te, la trayectoria bioquímica exacta que sigue este fenóme-
no es objeto de muchas especulaciones. Se han adelantado va-
rias teorías para explicar este mecanismo de reacción, la ma-
yoría de las cuales se refieren a variaciones en la concentra-
ción de las auxinas u hormonas del crecimiento en el órgano
15 implicado. Se cree que se produce un desequilibrio bioquími-
co cuando un fruto se aproxima a la madurez, produciendo con
ello una alteración en el equilibrio de las auxinas dando
lugar a que las células en la base del tallo formen una capa
de abscisión o separación y haciendo caer al fruto. La teo-
20 ría más corriente explica la abscisión como un "efecto corre-
lativo en el que la hoja u otro órgano (fruto) suprime los
cambios celulares que conducen a la separación y esta supre-
sión implica el flujo de auxina desde la hoja u órgano a la
zona de abscisión. Sin embargo, a medida que los procesos de
25 deterioro se establecen, muchos materiales son exportados
desde la hoja (u órgano), incluidos algunos que pueden esti-
mular el desarrollo de la abscisión". (Plant Growth Develop-
ment, por A. Carl Leopold, 1964, págs. 173-175).

30 Cualquiera que sea el mecanismo bioquímico preciso
de la abscisión, se cree que las composiciones aquí descri-



1 tas entran en alguna forma en las reacciones bioquímicas im-
plicadas en el ciclo de abscisión, de manera que inducen o
aceleran el ciclo de abscisión de los frutos maduros o casi
5 maduros. El objeto de esta invención, por lo tanto, es des-
cribir composiciones y métodos de producir o inducir química-
mente la abscisión de los frutos de las plantas frutales en
la fase del desarrollo del fruto inmediatamente anterior a
la madurez total, de manera que el fruto pueda ser económi-
camente recolectado para uso comercial. Por lo tanto, el tér-
10 mino "abscisión" en el sentido utilizado aquí se refiere a la
separación del fruto de su tallo en la fase de desarrollo si-
tuada en el punto justo o inmediatamente antes de la madurez
del fruto.

15 En general los compuestos anteriores se han encon-
trado por tres esquemas básicos. En el primer esquema se em-
pieza con un β -cetoéster sustituido o no sustituido y una
hidrazina sustituida o no sustituida para producir una 5-pi-
razolona. Las 5-pirazolonas son conocidas. La síntesis de una
5-pirazolona típica está descrita, por ejemplo, por Veibel y
20 colaboradores en Acta. Chem. Scand. 8, 768 (1954). Después
las 5-pirazolonas se hacen reaccionar con un agente de clora-
ción tal como oxiclорuro de fósforo o dicloruro fenilfosfónico
para obtener los pirazoles 3- o 5-cloro o 5- o 3-sustituídos
o no sustituídos, que son intermediarios para los compuestos
25 de esta invención. La reacción se efectúa a temperaturas com-
prendidas entre 100° y 150°C. Cuando se emplea dicloruro fenil-
fosfónico, la reacción se efectúa a 160-180°C. Después se for-
man los compuestos de la invención por nitración de la serie
que acabamos de mencionar de compuestos con unos reactivos
30 adecuados tales como una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico.



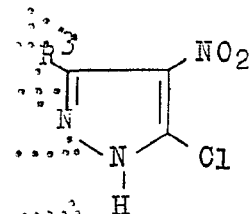
1 Con más detalle, para sintetizar una clase de los
compuestos abarcados por esta invención, a saber los 4-nitro-
pirazoles 5-cloro, 3-sustituídos o no sustituídos, se emplea
el siguiente procedimiento. Se prepara en primer lugar 0,1
5 moles del intermediario 5-cloro, 3-sustituído o no sustitui-
do. Como se ha observado antes, este se obtiene por reacción
de las 5-pirazolonas conocidas con un compuesto de cloración.
La reacción de cloración es conocida y ha sido descrita, por
ejemplo, por Rojhm, Ber. 55, 2959 (1922). Entonces se disuelven
10 0,1 moles del compuesto de pirazol 5-cloro, 3-sustituído o
no sustituído en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y frío.
La solución se enfría a 10°C y se añaden gota a gota 15 ml de
ácido nítrico. La reacción se controla con un baño de hielo
para mantener la temperatura de reacción entre 20° y 25°C.
15 Después de agregar el ácido nítrico, la solución se agita du-
rante 3 horas a la temperatura ambiente y se vierte cuidadosa-
mente en un baño de hielo. Cuando el producto cristaliza, se
filtra, se lava con agua fría, se seca y se recristaliza de
diversos disolventes.

20 Cuando el producto es un aceite, se disuelve en
éter, se lava varias veces con agua, se seca, se filtra y con-
centra hasta formar un aceite o un vidrio que se seca bajo al-
to vacío a 50°C durante varias horas.

25 La Tabla I dada a continuación contiene diversos
compuestos preparados por el método que acabamos de describir,
denominado Esquema nº I.

30

TABLA I



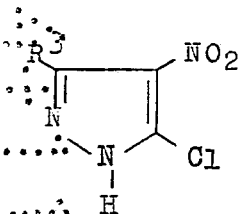
1
5
10
15
20
25
30




Compuesto nº	R ³	Análisis			p.f.	Disolvente zac
		C	H	N		
			Calc. Enc.			
1	H				183-185	C ₂ H ₅ OH
2	CH ₃				114-116	
3	C ₂ H ₅	34,21 34,17	3,44 3,35	23,92 24,23	99-100	
4	C ₃ H ₇	38,01 37,63	4,25 4,18	22,15 22,00	*1,5460	
5	i-C ₃ H ₇	38,01 37,75	4,25 4,24	22,15 21,98	103-105	/ Ske
6	t-C ₄ H ₉	41,29 41,48	4,95 4,95	20,62 21,00	170-172	C ₂ H ₅ OH
7	C ₅ H ₁₁			19,29 19,64	vítreo	
8	C-C ₆ H ₁₁	47,07 46,42	5,26 5,16	18,28 18,08	133-135	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O
9	C ₇ H ₁₅			17,09 17,07	vítreo	
10		40,24 40,57	1,87 1,86	21,49 21,05		EtOAc
11	n-C ₄ H ₉	41,29 41,55	4,95 5,01	20,62 20,94	p.e. 175-180/0,7 n _D ²⁵ 1,5412	

* Índice de refracción - n_D²⁵



... TABLA I

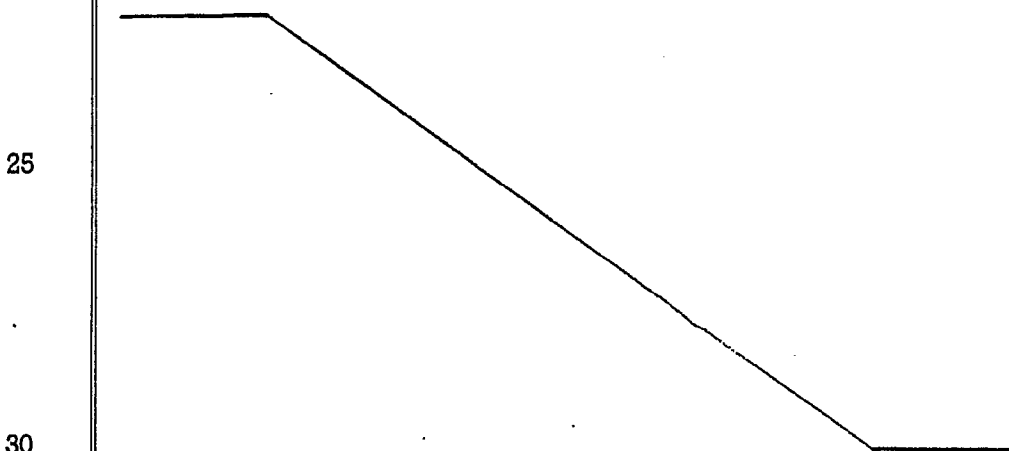


N	p.f.	Disolvente de recristalización	Fórmula
	183-185	C ₂ H ₅ OH	C ₃ H ₂ ClN ₃ O ₂
	114-116		C ₄ H ₄ ClN ₃ O ₂
23,92 24,23	99-100		C ₅ H ₆ ClN ₃ O ₂
22,15 22,00	★1,5460	-	C ₆ H ₈ ClN ₃ O ₂
22,15 21,98	103-105	 / Skelly B	C ₆ H ₈ ClN ₃ O ₂
20,62 21,00	170-172	C ₂ H ₅ OH	C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₂
19,29 19,64	vítreo		C ₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₂
18,28 18,08	133-135	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O	C ₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₂
17,09 17,07	vítreo	-	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₂
21,49 21,05		EtOAc	C ₉ H ₅ ClN ₄ O ₄
20,62 20,94	p.e. 175-180/0,7 n _D ²⁵ 1,5412	-	C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₂

174 NOV 1975

1 En otro esquema, se prepara una serie de pirazoles
N-sustituídos. Aquí se sigue el mismo esquema de reacción
que en el esquema I, a excepción de que las pirazinas emplea
das para formar las 5-pirazolonas son en todos los casos hi-
5 drazinas sustituidas. En algunos casos, se obtienen mezclas
donde las N-sustituciones se encuentran en el átomo de nitró-
geno de las posiciones 1 o 2. En estos casos, incluso cuando
se forman compuestos puros, ha sido imposible determinar por
métodos analíticos si el N-sustituyente se encuentra en la
10 posición 1 o 2, es decir, si es R¹ para dar la estructura I
o es R⁴ para dar la estructura II. Todavía en otros casos,
se obtienen compuestos puros donde puede determinarse sobre
qué átomo de nitrógeno particular ha tenido lugar la sustitución.
Específicamente, respecto a los compuestos núm. 14, 15,
15 16, 17 y 18 descritos a continuación, se obtienen los pira-
zoles 1-sustituídos. En otra vía alternativa, se hace reaccio-
nar un 3-metil-4-nitro-5-cloropirazol con un agente alquilan-
te o acilante apropiado.

20 La Tabla II dada a continuación compendia las caracte-
rísticas físicas de los compuestos preparados de acuerdo
con el esquema II.



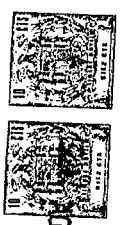
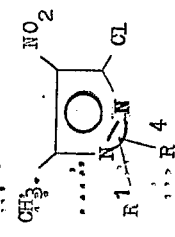


TABLA II



Compuesto n°	R ¹ o R ⁴	Análisis			p.f.	Disolvente de reconstitución	Fórmula
		C	H	N			
		Calc.					
		Exp.					
12	H				108-110		C ₄ H ₄ ClN ₃ O ₂
13	CH ₃				77-78		C ₅ H ₆ ClN ₃ O ₂
14	CH ₂ OH	31,35 31,47	3,16 3,18	21,93 22,26	111-112		C ₅ H ₆ ClN ₃ O ₃
15	CH ₂ Cl	28,59 28,86	2,40 2,50	20,01 20,27	72-74,5		C ₅ H ₅ Cl ₂ N ₃ O ₂
16	C ₃ H ₇	41,16 41,33	4,69 5,06	20,55 20,44	12-14		C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₂
17	C ₂ H ₄ Cl	32,16 32,35	3,15 3,08	18,76 18,85	66-68		C ₆ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂
18		50,50 50,21	3,39 3,22	17,64 17,76	113-115	C ₂ H ₅ OH	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₂
19					180-182	C ₂ H ₅ OH	C ₁₀ H ₇ ClN ₃ O ₃
20		35,40 35,24	2,97 2,93	20,64 20,83	73-76	Skelly B	C ₆ H ₆ ClN ₃ O ₃
21		30,27 30,31	2,12 2,12	17,65 17,93	91-94		C ₆ H ₅ Cl ₂ N ₃ O ₃
22		49,73 49,66	3,04 2,93	15,82 15,69	97,5-100		C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₃
23		32,96 32,67	3,23 3,06	25,63 25,83	126-130	Skelly B	C ₆ H ₇ ClN ₄ O ₃

1

5

10

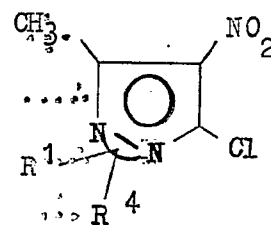
15

20

25

50

TABLA II



1

5

10

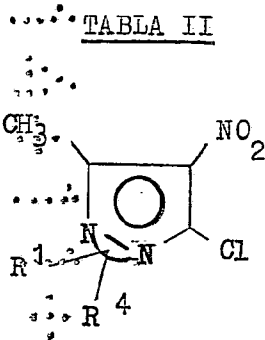
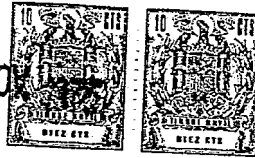
15

20

25

30

Compuesto nº	R ¹ o R ⁴	Análisis			p.f.	Dis
		C	H Calc. Enc.	N		
12	H				108-110	
13	CH ₃				77-78	
14	CH ₂ OH	31,35 31,47	3,16 3,18	21,93 22,26	111-112	
15	CH Cl 2	28,59 28,86	2,40 2,50	20,01 20,27	72-74,5	
16	C ₃ H ₇	41,16 41,33	4,69 5,06	20,55 20,44	12-14	
17	C ₂ H ₄ Cl	32,16 32,35	3,15 3,08	18,76 18,85	66-68	
18		50,50 50,21	3,39 3,22	17,64 17,76	113-115	
19					180-182	
20	$\begin{matrix} O \\ \\ C-CH_3 \end{matrix}$	35,40 35,24	2,97 2,93	20,64 20,83	73-76	
21	$\begin{matrix} O \\ \\ C-CH_2Cl \end{matrix}$	30,27 30,31	2,12 2,12	17,65 17,93	91-94	
22	$\begin{matrix} O \\ \\ C- \end{matrix}$	49,73 49,66	3,04 2,93	15,82 15,69	97,5-100	
23	$\begin{matrix} O \\ \\ C-NHCH_3 \end{matrix}$	32,96 32,67	3,23 3,06	25,63 25,83	126-130	



isis		p.f.	Disolvente de recristalización	Fórmula
H	N			
lc.				
c.				
		108-110		$C_4H_4ClN_3O_2$
		77-78		$C_5H_6ClN_3O_2$
.16 .18	21,93 22,26	111-112		$C_5H_6ClN_3O_3$
.40 .50	20;01 20,27	72-74,5	/ Skelly B	$C_5H_5Cl_2N_3O_2$
.69 .06	20,55 20,44	12-14		$C_7H_{10}ClN_3O_2$
.15 .08	18,76 18,85	66-68		$C_6H_7Cl_2N_3O_2$
.39 .22	17,64 17,76	113-115	C_2H_5OH	$C_{10}H_8ClN_3O_2$
		180-182	C_2H_5OH	$C_{10}H_7ClN_5O_3$
.97 .93	20,64 20,83	73-76	Skelly B	$C_6H_6ClN_3O_3$
.12 .12	17,65 17,93	91-94		$C_6H_5Cl_2N_3O_3$
.04 .93	15,82 15,69	97,5-100	/ Skelly B	$C_{11}H_8ClN_3O_3$
.23 .06	25,63 25,83	126-130		$C_6H_7ClN_4O_3$

TABLA II (continuación)

Compuesto n ^o	R ¹ o R ⁴	Análisis			P.f.	Disolvente de recristalización	Fórmula
		C	H	N			
		Calc.	Enc.				
24		36,14	3,90	24,09			C ₇ H ₉ ClN ₄ O ₃
25		36,49	3,85	23,95		Skelly B	C ₁₁ H ₉ ClN ₄ O ₃
26		47,07 47,05	3,23 3,21	19,96 20,10	143-146		C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₃
27		41,93 42,02	2,56 2,49	17,78 17,86	151-153		C ₁₁ H ₇ Cl ₃ N ₄ O ₃
28		37,79 37,96	2,02 1,99	16,03 16,43	178-181		C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄
29		35,99 36,21	3,45 3,43	17,99 18,31	93-96	Skelly B	C ₅ H ₆ ClN ₃ O ₄
30		25,06 25,21	2,52 2,56	17,54 17,64	111-112,5	EtOH	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S
31		41,84 41,59	3,19 3,21	13,31 13,45	148-150	CCl ₄	C ₅ H ₃ Cl ₄ N ₃ O ₂ S
32		19,37 19,50	0,97 0,98	13,50 13,72	63-64		C ₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₂
33		44,00 43,97	4,92 5,04	17,09 17,27	60-62		C ₆ H ₆ ClN ₃ O ₄
34		32,82 33,18	2,75 2,77	19,14 19,44	71-72	Skelly B /	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₄
35		48,74 48,80	3,41 3,40	14,21 14,33	184-187		C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₃ O ₄
36		39,53 39,83	2,21 2,22	11,53 11,64	172-174	CHCl ₃	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ N ₃ O ₃
37		39,49 39,76	1,81 1,81	12,56 12,77	159-162	CH ₃ CN	C ₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₂
		44,00 44,14	4,93 5,01	17,10 17,42	77-80		












TABLA II (contin)

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto nº	R ¹ o R ⁴	Análisis			D.f.	Disolve	
		C	H				N
			Calc.	Enc.			
24	<chem>O=C-N(CH3)2</chem>	36,14	3,90	24,09			
		36,49	3,85	23,95			
25	<chem>O=C(N)c1ccccc1</chem>	47,07	3,23	19,96	143-146		
		47,05	3,21	20,10			
26	<chem>O=C(N)c1ccc(Cl)cc1</chem>	41,93	2,56	17,78	151-153		
		42,02	2,49	17,86			
27	<chem>O=C(N)c1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>	37,79	2,02	16,03	178-181		
		37,96	1,99	16,43			
28	<chem>O=C(O)CC</chem>	35,99	3,45	17,99	93-96		
		36,21	3,43	18,31			
29	<chem>COC(=O)SC</chem>	25,06	2,52	17,54	111-112,5		
		25,21	2,56	17,64			
30	<chem>COc1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>	41,84	3,19	13,31	148-150		
		41,59	3,21	13,45			
31	<chem>SCCl3</chem>	19,37	0,97	13,50	63-64		
		19,50	0,98	13,72			
32	<chem>C1CCOCC1</chem>	44,00	4,92	17,09	60-62		
		43,97	5,04	17,27			
33	<chem>COC(=O)C</chem>	32,82	2,75	19,14	71-72		
		33,18	2,77	19,44			
34	<chem>COc1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	48,74	3,41	14,21	184-187		
		48,80	3,40	14,33			
35	<chem>COc1ccc(C(=O)O)c(Cl)c1</chem>	39,53	2,21	11,53	172-174		
		39,83	2,22	11,64			
36	<chem>Clc1ccc(C(=O)O)cc1Cl</chem>	39,49	1,81	12,56	159-162		
		39,76	1,81	12,77			
37	<chem>CC(C)(C)C(=O)C</chem>	44,00	4,93	17,10	77-80		
		44,14	5,01	17,42			



TABLA II (continuación)

N		p.f.	Disolvente de recristalización	Fórmula
c.	c.			
90	24,09		 / Skelly B	$C_7H_9ClN_4O_3$
85	23,95		 / Skelly B	
23	19,96	143-146		$C_{11}H_9ClN_4O_3$
21	20,10			
56	17,78	151-153		$C_{11}H_8Cl_2N_4O_3$
49	17,86			
02	16,03	178-181		$C_{11}H_7Cl_3N_4O_3$
99	16,43			
45	17,99	93-96	 / Skelly B	$C_7H_8ClN_3O_4$
43	18,31			
52	17,54	111-112,5	EtOH	$C_5H_6ClN_3O_4$
56	17,64			
19	13,31	148-150	CCl_4	$C_{11}H_{10}ClN_3O_4S$
21	13,45			
97	13,50	63-64		$C_5H_3Cl_4N_3O_2S$
98	13,72			
92	17,09	60-62		$C_9H_{12}ClN_3O_2$
04	17,27			
75	19,14	71-72	Skelly B / 	$C_6H_6ClN_3O_4$
77	19,44			
41	14,21	184-187		$C_{12}H_{10}ClN_3O_4$
40	14,33			
21	11,53	172-174	$CHCl_3$	$C_{12}H_8Cl_3N_3O_4$
22	11,64			
81	12,56	159-162	CH_3CN	$C_{11}H_6Cl_3N_3O_3$
81	12,77			
93	17,10	77-80	 / Skelly B	$C_9H_{12}ClN_3O_3$
01	17,42			



1 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
compuestos típicos de la invención mediante el esquema de
reacción II.

Compuesto nº 14

5 N-hidroximetil-3-cloro-5-metil-4-nitropirazol

Se calienta a reflujo mediante un baño de vapor, du-
rante 16 horas, una solución de 10,0 g (0,0619 moles) de 3(5)-
metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol en 12,05 ml de formaldehído
al 37 % y 13,78 ml (16,8 g, 0,365 moles) de ácido fórmico. La
10 solución se enfría en un baño de hielo y se añaden 9,28 ml
de ácido clorhídrico concentrado. El calentamiento en baño
de vapor se prosigue durante 5 horas. Esta solución se enfría
y se vierte en hielo. Se filtra la mezcla y el sólido se la-
va con agua y se seca a vacío a la temperatura ambiente pa-
15 ra dar 10,18 g de un sólido amarillo pálido. El sólido se di-
suelve en benceno a ebullición y se filtra en caliente. Del
filtrado se separan 7,74 g de cristales de color amarillo pá-
lido.

Compuesto nº 15

20 3-Cloro-N-clorometil-5-metil-4-nitropirazol

Se calienta a reflujo durante la noche y después se
concentra a vacío una mezcla de 13,58 g (0,0708 moles) de 1-
hidroximetil-3-cloro-5-metil-4-nitropirazol y 30 ml de clo-
25 ruro de tionilo. Se añade benceno y la solución se concentra
de nuevo. Esta operación se repite dos veces más. Así se ob-
tienen 15,8 g de un líquido ambarino. Este líquido se destila
a 155-170° (temperatura del baño de aire)/1,25 mm para obte-
ner un líquido incoloro que cristaliza al dejarlo en reposo.
30 Por recristalización de benceno-disolvente Skelly B se obtie-
nen 9,52 g de cristales blancos.



1

Compuesto nº 16

5-Cloro-3-metil-4-nitro-1-propilpirazol

5

Se añaden 102 g (0,644 moles) de 5-cloro-3-metil-1-n-propilpirazol, con agitación, a 175 ml de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C.

10

Después se añaden a esta mezcla 130 ml de ácido nítrico fumante y la mezcla resultante se agita durante una hora aproximadamente, a menos de 30°C. El producto se vierte sobre hielo y se forma un aceite amarillo pálido. Este se extrae con benceno y después la capa bencénica se lava con solución de hidróxido potásico y a continuación con agua durante tres veces sucesivas. Después se destila el benceno a la presión atmosférica para obtener un aceite residual. A continuación se destila el aceite para obtener el producto.

15

20

25

30

Con objeto de obtener el producto 5-cloro-3-metil-1-n-propilpirazol, se sigue el siguiente procedimiento: se añaden 160 g (1,14 moles) de 3-metil-1-n-propil-5-pirazolona a 600 ml de oxiclорuro de fósforo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después se destila el exceso de oxiclорuro de fósforo en una columna rellena. El aceite oscuro residual se vierte sobre hielo y se obtiene una solución ácida. Esta se alcaliniza fuertemente con solución concentrada de hidróxido potásico y después se extrae continuamente con benceno durante 16 horas. La solución acuosa es neutra y de nuevo se alcaliniza con hidróxido potásico y se extrae en porciones con benceno. Los extractos bencénicos combinados se concentran por destilación a la presión atmosférica. El residuo contiene un sólido fino que se filtra y después se destila a vacío para obtener el producto deseado.



1

Compuesto nº 17

5-Cloro-1-(β-cloroetil)-3-metil-4-nitropirazol

5

Se añaden lentamente 3,6 g (0,02 moles) de 5-cloro-1-(β-cloroetil)-3-metilpirazol a 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, haciendo girar la vasija. Después se añaden lentamente 5 ml de ácido nítrico fumante, también girando la vasija. Durante la adición, la mezcla se calienta bastante. Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 40 minutos y después se vierte sobre hielo. Se forma un sólido blanco que se filtra, se lava bien con agua y se seca a vacío a 56°C.

10

Compuesto nº 18

5-Cloro-3-metil-1-fenil-4-nitropirazol

15

Una solución de 9,6 g (0,05 moles) de 5-cloro-3-metil-1-fenilpirazol y 25 ml de anhídrido acético se agrega a 10°C a una solución de nitrato de acetilo preparada a partir de 25 ml de ácido nítrico al 90 % y 10 ml de anhídrido acético. La solución se agita durante 2 horas a 20-30°C y se vierte cuidadosamente sobre agua de hielo. Se filtra el sólido y se lava con agua fría. Mediante una recristalización de etanol se obtienen unas largas agujas blancas del producto.

20

Compuesto nº 20

N-Acetil-3(5)-cloro-5(3)-metil-4-nitropirazol

25

Se agita y se calienta a 110-115°C, durante 3 horas, una solución de 10,0 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 30 ml de anhídrido acético. La solución se concentra a vacío a 65-70°C para dar 15,6 g de un sólido de color ante. Por cristalización de Skelly B se obtienen 8,82 g de unos cristales de color ámbar muy claro. Los cristales se disuelven en Skelly B caliente y se filtran en ca-

30



1 liente. Del filtrado se separan 7,15 g de cristales blancos.

Compuesto nº 21

3(5)-Cloro-N-cloroacetil-5(3)-metil-4-nitropirazol

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 3½ horas,
una solución de 10 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5-
(3)-cloropirazol en 30 ml (44,9 g, 0,398 moles) de cloruro
de cloroacetilo. Esta solución se concentra a vacío a 50°C
para dar 19,18 g de un líquido ambarino que cristaliza al per-
manecer en reposo. Por cristalización de benceno-Skelly B se
10 obtienen 12,41 g de cristales ambarinos. Por recristaliza-
ción de benceno se obtienen 6,57 g de cristales.

Compuesto nº 22

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

15 A una mezcla agitada de 10 g (0,0619 moles) de 3(5-
metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol, 100 ml de benceno y 7,25 ml
de cloruro de benzoilo se añaden gota a gota, durante 10 mi-
nutos, 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de piridina en 50 ml de
benceno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
te 3 horas y se filtra con succión. El filtrado se concentra
20 a vacío para dar 14,92 g de una mezcla de sólido y líquido.
La mezcla se calienta en una pequeña cantidad de benceno, se
deja enfriar y después se filtra. El filtrado se concentra a
vacío para dar 13,67 g de un sólido de color ante. Este se
recoge en benceno caliente y se filtra en caliente. Al en-
25 friar, la mezcla se filtra de nuevo y se añade Skelly B al
filtrado, dando 7,56 g de cristales de color beigé.

Compuesto nº 24

3(5)-Cloro-N-dimetilcarbamil-5(3)-metil-4-nitropirazol

30 A una mezcla agitada de 10 g (0,0619 moles) de 3(5)-
metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol, 100 ml de benceno y 5,74 ml



1 (6,72 g, 0,0625 moles) de cloruro de dimetilcarbamilato se añaden rápidamente 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de piridina en 50 ml de benceno. Esta solución se calienta a reflujo durante 6 horas, se deja enfriar y se filtra con succión. El filtrado se concentra a vacío para dar 14,88 g de un líquido ambarino que solidifica lentamente al dejarlo en reposo. El producto se agita después en 200 ml de benceno y el benceno se decanta del aceite ambarino. Por concentración del benceno a vacío quedan 9,59 g de un sólido amarillo. Por cristalización de benceno-Skelly B se obtienen 5,35 g de cristales de color crema. Por recristalización de benceno se obtienen 1,98 g de producto.

Compuesto nº 25

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-carbanilinopirazol

15 Una mezcla de 10,00 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 6,73 ml (7,37 g, 0,0619 moles) de isocianato de fenilo en 250 ml de benceno se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente para separarla de una pequeña cantidad de un sólido oscuro y se deja enfriar. La solución se concentra a vacío y el residuo sólido blanco se recristaliza de benceno para dar 12,13 g de cristales blancos. Por recristalización de benceno se obtienen 9,3 g de cristales. Una segunda recristalización de dioxano da 7,95 g de cristales.

25

Compuesto nº 26

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-carbo-(p-cloroanilino)pirazol

30 Una mezcla de 10,00 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 9,59 g (0,0625 moles) de isocianato de p-clorofenilo en 250 ml de benceno se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas y después se deja enfriar a

14 NOV.



1 la temperatura ambiente. La mezcla se filtra con succión para dar 14,18 g de un sólido de color beige. Por recristalización de benceno se obtienen 11,8 g de producto.

Compuesto nº 27

5 3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-3,4-diclorofenilcarbamil-pirazol

Una mezcla de 10,00 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 11,75 g (0,0625 moles) de isocianato de 3,4-diclorofenilo en 250 ml de benceno se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla se deja enfriar y se filtra con succión para dar 17,01 g de un sólido de color crema. El sólido se disuelve en dioxano caliente y se filtra en caliente. Del filtrado se separan 14,32 g de cristales de color beige.

15

Compuesto nº 28

5(3)-Metil-4-nitro-3(5)-cloro-N-carbetoxipirazol

A una mezcla de 10,00 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 70 ml de benceno se añaden 5,97 ml (6,78 g, 0,0625 moles) de cloroformiato de etilo seguido de 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de piridina. La mezcla se agita y calienta a reflujo durante 2 horas y 15 minutos y después se filtra por succión. El sólido se lava con benceno y una vez seco pesa 6,31 g. Al enfriar el filtrado se separan 0,9 g de cristales blancos. El filtrado del material sólido se concentra a vacío para dar 13,58 g de un sólido de color crema. El sólido se recoge en una cantidad mínima de benceno templado y se filtra ligeramente caliente para separarlo de trazas de materia insoluble. Se añade Skelly B al filtrado para dar 11,8 g de cristales blancos.

25

30



1

Compuesto nº 29

3(5)-Cloro-N-metanosulfonil-5(3)-metil-4-nitropirazol

5

A una solución enfriada con hielo de 10 g (0,0619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol en 140 ml de piridina se añaden 8,73 ml (12,92 g, 0,124 moles) de cloruro de metanosulfonilo. La solución se mantiene a 5°C durante 24 horas y después se vierte sobre hielo. Por filtración se obtienen 6,88 g de un sólido ambarino. Este se disuelve en etanol a ebullición y se filtra en caliente. Del filtrado se separan 5,15 g de cristales pardos.

10

Compuesto nº 30

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-(p-toluensulfonil)-pirazol

15

A una solución enfriada con hielo de 17,7 g (0,1097 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol en 250 ml de piridina se añaden 41,7 g (0,2194 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla se hace girar en el baño de hielo hasta que la disolución es completa y después se mantiene a 5°C durante 24 horas, vertiéndola a continuación sobre hielo. Se filtra la mezcla por succión y el sólido se lava bien con agua. El sólido húmedo se recoge en etanol a ebullición pero no debe disolverse. El líquido se deja enfriar y se filtra por succión. Se obtienen 20,01 g de un sólido blanco sucio. El sólido se recoge en tetracloruro de carbono a ebullición y se filtra en caliente. Del filtrado se separan 14,91 g de cristales de color blanco sucio.

20

25

Compuesto nº 31

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-(triclorometilmercaptopirazol

30

Se añaden gota a gota 9,25 g (0,05 moles) de cloruro de triclorometilsulfonilo a una solución agitada y enfriada con hielo de 8,05 g (0,05 moles) de 3(5)-cloro-5(3)-metil-4-



1 nitropirazol y 2 g (0,05 moles) de hidróxido sódico en 100 ml
de agua. La mezcla se agita durante una hora y después se fil-
tra. La torta filtrada se disuelve en éter, se lava con agua,
5 se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra a
vacío para dar un sólido de bajo punto de fusión. Por recrís-
talización de Skelly B se obtienen 5,7 g de producto.

Compuesto nº 32

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)pi-
razol

10 Se agita a la temperatura ambiente durante 12 horas
una solución de 16,1 g (0,10 moles) de 3(5)-cloro-5(3)-metil-
4-nitropirazol, 10 ml de dihidropirano, 0,2 g de ácido p-toluen
sulfónico y 200 ml de benceno. La solución se lava con hidró-
xido sódico al 5 %, seguido de un lavado con agua. La solución
15 bencénica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se con-
centra a vacío para dar un sólido de color ante. Mediante una
recristalización de ciclohexano se obtienen 14,8 g de pro-
ducto.

Compuesto nº 33

20 3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-carbometoxipirazol

A una mezcla agitada de 10 g (0,0619 moles) de 3(5)-
metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol, 100 ml de benceno y 4,78 ml
(5,91 g, 0,0625 moles) de cloroformiato de metilo se añaden
gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 4,98 ml (4,9 g, 0,0619
25 moles) de piridina en 50 ml de benceno, La mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 2 horas y 45 minutos y se fil-
tra con succión. El filtrado se concentra a vacío para dar
11,5 g de un sólido de color crema. El sólido se recoge en
una pequeña cantidad de benceno caliente, se deja enfriar y
30 se filtra. Se añade Skelly B al filtrado, dando 8,67 g de cris-



1 tales beige.

Compuesto nº 34

3(5)-Cloro-5(3)-metil-4-nitro-N-fenoxiacetilpirazol

5 A una mezcla agitada de 10 g (0,0619 moles) de 5(3)-
cloro-3(5)-metil-4-nitropirazol, 100 ml de benceno y 10,66 g
(0,0625 moles) de cloruro de fenoxiacetilo se añaden gota a
gota, durante 15 minutos, 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de
piridina en 50 ml de benceno. La mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 3 horas y se filtra con succión. El
10 filtrado se concentra a vacío para dar 3,29 g de un sólido
blanco. Por recristalización de benceno se obtienen 1,41 g
de producto. La materia insoluble procedente de la primera
filtración se recoge también en benceno a ebullición y se fil-
tra en caliente. Del filtrado se separan 3,37 g de cristales
15 blancos.

Compuesto nº 35

3(5)-Cloro-N-(2,4-diclorofenoxiacetil)-5(3)-metil-4-nitropi-
razol

20 A una mezcla agitada de 10 g (0,0619 moles) de 3(5)-
metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol y 150 ml de benceno se añaden
14,97 g (0,0625 moles) de cloruro de 2,4-diclorofenoxiacetilo,
seguido de 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de piridina en 50 ml
de benceno, gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 3 horas, se calienta a
25 reflujo y se filtra con succión. El filtrado se concentra a
vacío y el residuo se recoge en una pequeña cantidad de ben-
ceno y se filtra en caliente. El filtrado cristaliza inmedia-
tamente. Se calienta de nuevo y se filtra otra vez. El proce-
dimiento se repite otra vez más y el filtrado se deja enfriar,
30 filtrando con succión. Así se obtienen 21,33 g de cristales



1 blancos. Los cristales se disuelven en cloroformo a ebullición y se filtran en caliente con ligera succión. Del filtrado se separan 9,78g de cristales blancos.

Compuesto nº 37

5 3(5)-Cloro-5(3)-metil-N-trimetilacetil-4-nitropirazol

A una mezcla agitada de 10 g (0,619 moles) de 3(5)-metil-4-nitro-5(3)-cloropirazol, 150 ml de benceno y 7,53 g (0,0625 moles) de cloruro de pivalilo se añaden gota a gota, durante 10 minutos, 4,98 ml (4,9 g, 0,0619 moles) de piridina y 50 ml de benceno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra con succión. El filtrado se concentra a vacío para dar 9,43 g de un sólido de color beige. Este se recoge en benceno a ebullición pero no debe disolverse. La mezcla se deja enfriar y se filtra con succión (1,08 g de sólido beige insoluble). El filtrado se concentra a vacío, se recoge en una pequeña cantidad de benceno a ebullición, se enfría y se filtra para separar una pequeña cantidad de materia. El filtrado se diluye con Skelly B y se deja en un lugar frío durante la noche. Así se obtienen 1,2 g de cristales blancos. El filtrado separado de los 1,2 g de sólido se concentra a vacío y el residuo se cristaliza de Skelly B para dar 1,7 g de producto.

El filtrado que se separa de los 1,7 g de producto sólido se enfría en hielo, dando 0,62 g de producto.

25 En el Esquema III, se emplean compuestos conocidos como materiales de partida y se nitran en la forma antes indicada. La Tabla III contiene las características físicas de estos productos.

30

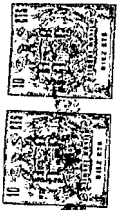
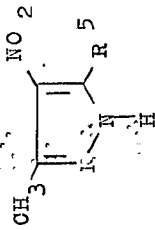


TABLA III



Compuesto No	R ⁵	Análisis		P.f.	Disolvente, de recristaliza ción	Fórmula
		C	H			
			Calc. Enc.			
38	H			132-134	H ₂ O	C ₄ H ₅ N ₃ O ₂
39	Br	23,31 23,46	1,95 1,95	143-144	EtOAc	C ₄ H ₄ BrN ₃ O ₂
40	CH ₃			127-128	H ₂ O	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂
41	CF ₃	30,78 30,56	2,07 2,03	Acete	-	C ₅ H ₄ F ₃ N ₃ O ₂

1

5

10

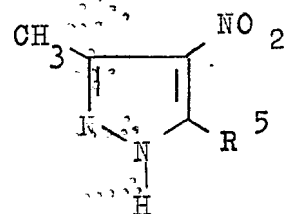
15

20

25

30

TABLA III



Compuesto nº	R ⁵	Análisis			p. f.	Disolvent
		C	H	N		
		Calc. Enc.				
38	H				132-134	
39	Br	23,31	1,95	20,38	143-144	
		23,46	1,95	20,49		
40	CH ₃				127-128	
41	CF ₃	30,78	2,07	21,54	Aceite	
		30,56	2,03	21,40		

1

5

10

15

20

25

30

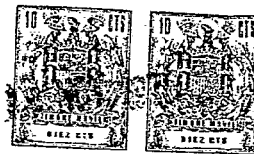
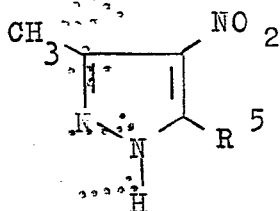


TABLA III



Índice		p. f.	Disolvente de recristalización	Fórmula
c.	N			
		132-134	H ₂ O	C ₄ H ₅ N ₃ O ₂
05	20,38	143-144	EtOAc	C ₄ H ₄ BrN ₃ O ₂
	20,49			
		127-128	H ₂ O	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂
07	21,54	Aceite	-	C ₅ H ₄ F ₃ N ₃ O ₂
03	21,40			

4 NOV.



1 Los compuestos representativos de la Tabla III se preparan como sigue:

Compuesto nº 39

5-Bromo-3-metil-4-nitropirazol

5 Se disuelven 6,5 g (0,027 moles) de 4,5-dibromo-3-metilpirazol en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución se enfría a 9°C y se añaden gota a gota 10 ml de ácido nítrico al 90 %. La solución se agita durante 30 minutos y después se calienta lentamente a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos. Se enfría la solución y se
10 vierte en agua. La mezcla se extrae con éter y el éter se lava con agua. La solución etérea, después de secar sobre sulfato magnésico, se concentra a vacío y da 1,5 g de un sólido blanco. Mediante una recristalización de acetato de etilo se
15 obtiene el producto sólido.

Compuesto nº 41

3(5)-Trifluormetil-5(3)-metil-4-nitropirazol

20 Para obtener el material de partida necesario para llegar al producto final, 3(5)-trifluormetil-5(3)-metilpirazol, en primer lugar se efectúa la siguiente reacción: A una mezcla agitada de 30,8 g (0,2 moles) de trifluoracetilacetona en 150 ml de agua se añaden gota a gota, durante 20 minutos, 14,0 g (0,28 moles) de hidrato de hidrazina. La mezcla se agita y después se calienta en un baño de vapor durante
25 una hora, se enfría y se filtra con succión. El sólido se lava con agua y se seca al aire, dando 23,61 g de un sólido amarillo sucio. Por cristalización de Skelly B a 0°C se obtienen 19,17 g de cristales de color ámbar.

30 Se disuelven poco a poco 10,0g (0,0666 moles) de 3(5)-trifluormetil-5(3)-metilpirazol en 14,4 ml de ácido sul



21.12.1975

1 fúrico concentrado, con enfriamiento. El tiempo de adición
es de 25 minutos aproximadamente y la temperatura se mantiene
por debajo de 20°C. Se añaden gota a gota 7,77 ml de ácido
nitríco al 90 % a la solución enfriada con hielo, durante un
5 periodo de 30 minutos. La mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 2 horas y después se calienta en un baño de
agua hirviendo durante 30 minutos, se enfría y se vierte so-
bre hielo. Así se obtiene una mezcla de sólido y líquido, La
mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con
10 agua y después se seca sobre sulfato magnésico. Por separa-
ción del disolvente se obtienen 13,13 g de un líquido amarillo.

Los agentes de abscisión adecuados deben cumplir
dos requisitos básicos: Primero, deben entrar en el mecanismo
de abscisión bioquímica e inducir o acelerar la separación
15 del fruto maduro o casi maduro de su tallo; y en segundo lu-
gar, estos agentes deben inducir la abscisión sin presentar
al mismo tiempo graves propiedades fitotóxicas. En la actua-
lidad, se conocen algunos compuestos químicos que han demos-
trado su habilidad para inducir o acelerar la abscisión de
20 los frutos, como el ácido yodoacético, etileno y alcohol alí-
lico, siendo el agente más eficaz el ácido yodoacético. Sin
embargo, el ácido yodoacético (en adelante denominado IOAA),
así como los otros pocos agentes conocidos en la técnica, son
decididamente fitotóxicos. Por ejemplo, el IOAA produce que-
25 maduras de las hojas a una concentración de 100 partes por mi-
llón (ppm) y a concentraciones más altas prevalece mucho una
fitotoxicidad extensa.

Los compuestos aquí descritos, por otra parte, pre-
sentan actividad abscisora y al mismo tiempo no son fitotóxi-
cos al nivel eficaz, Además, parece que no tiene importancia
30



1 si los compuestos se aplican tópicamente, por ejemplo pul-
verizando las plantas o árboles, o dispersándolos en el te-
rreno para su transmisión a los órganos a través de los tron-
cos.

5 Los compuestos anteriores fueron sometidos a ensa-
yo para determinar su actividad como agentes de abscisión
por dos métodos. El primer método implica el tratamiento de
árboles Calomondin. Se sigue el siguiente procedimiento: Pri-
mero se solubilizan los compuestos. Para ello se pesan 150 mg
10 de un compuesto en una botella de plástico que es compati-
ble con el pulverizador manual usado. Después de pesar el
compuesto, se añaden 10 ml de una mezcla de alcohol isopro-
pílico-Tween 20 para solubilizar el compuesto. La relación
de coadyuvante a compuesto es de 2:1 en volumen/peso. Si el
15 compuesto no es solubilizado por la mezcla disolvente ante-
rior, se añaden 10 ml de acetona. A continuación la solución
se diluye con agua para alcanzar un volumen total de 60 ml
a una concentración de 2500 ppm de ingrediente activo. La so-
lución se pulveriza entonces sobre los árboles Calomondin.
20 Para cada compuesto ensayado se pulverizaron dos árboles
a una concentración de 2500 ppm. Al cabo de 5 a 7 días, se
arrancaron 5 naranjas de cada árbol y se registró la fuerza
de tracción requerida para arrancar la fruta como porcentaje
de reducción en la fuerza de tracción en comparación con un
25 árbol de control. Este procedimiento de ensayo fué empleado
solamente con naranjos Calomondin.

También se trataron otras tres especies de naran-
jos: Valencia, naranja piña y Parson Brown. Con estos tres
últimos árboles, se emplea el siguiente ensayo de abscisión:
30 Se pesan 500 mg del compuesto de ensayo en una botella de co-



1 lor ámbar, de 50 ml, tapada a rosca. Se añaden 5 ml de dime-
tilformamida para disolver el compuesto. También se añaden
a cada botella 20 ml de alcohol isopropílico conteniendo
2 ml de Tween 20. Después las botellas se tapan, se etiquetan
5 y se envían al huerto de naranjos para su ensayo. Allí la for-
mulación se introduce en un Erlenmeyer de 1 litro y se diluye
hasta 500 ml con agua corriente. Así se obtienen 500 ml de una
solución a una concentración de 1000 ppm de ingrediente acti-
vo. A continuación la formulación se transfiere a un pulveri-
10 zador manual accionado con CO₂, modelo A Sure Shot. Se pul-
verizan con la formulación, hasta chorrear, unas ramas indi-
viduales de naranjos maduros de los tres tipos antes indica-
dos, que contienen 25-50 naranjas por rama. La rama se marca
y se deja incubar durante 7 días. Al cabo de 7 días se inspec-
15 ciona la rama para hallar indicios de actividad. Se cortan
a tijera 15 frutos con sus tallos unidos y se mide la fuerza
en libras necesaria para separar los tallos del fruto, con
dinamómetro manual. Estos datos permiten calcular el porcenta-
je de reducción de la fuerza de tracción en comparación con
20 los árboles no tratados.

Los resultados obtenidos en los dos procedimientos
descritos están indicados en la siguiente Tabla IV.

TABLA IV

Porcentaje de reducción de la fuerza de tracción

25	Compuesto nº	Calomondín	Valencia	Naranja piña	Parsons Brown
	1	57	-	-	-
	2	78	>95	-	-
	3	89	-	95	-
30	4	63	-	-	-



TABLA IV (continuación)

1

<u>Compuesto nº</u>	<u>Calomondín</u>	<u>Valencia</u>	<u>Naranja piña</u>	<u>Parsons Brown</u>
5	54	-	-	-
5	6	34	-	31
	7	34	-	31
	8	4	-	-
	9	14	-	-
	10	6	-	0
10	11	-	-	-
	12	78	95	-
	13	27	15	-
	14	-	100	-
	15	-	100	-
15	16	20	-	-
	17	-	17	-
	18	-	12	-
	19	-	12	-
	20	86	-	-
20	21	-	100	-
	22	-	100	-
	23	-	100	-
	24	-	100	-
	25	82	-	-
25	26	-	100	-
	27	-	100	-
	28	-	100	-
	29	-	100	-
	30	-	-	100
30	31	-	100	-



1

TABLA IV (continuación)

Compuesto nº	Calomondín	Valencia	Naranja piña	Parsons Brown
32	-	-	-	-
33	-	100	-	-
34	-	100	-	-
35	-	-	-	-
36	-	-	-	-
37	-	-	-	-
38	16	-	-	-
39	-	-	-	100
40	40	-	-	-
41	62	-	-	-

5

10

15

20

25

30

Los compuestos aquí descritos presentan una actividad similar cuando se emplean con otras frutas tales como cerezas, manzanas, uvas, melocotones, toronjas, peras, albaricoques, ciruelas, ciruelas pasas, aceitunas, mandarinas, tangelos, murcot, limones y limas, entre otras frutas.

Generalmente, el método más conveniente de aplicación de una composición que contiene como ingrediente activo uno de los compuestos aquí descritos a las plantas frutales consiste en pulverizar las plantas como se ha descrito antes. Sin embargo, las composiciones de esta invención también pueden ser aplicadas en forma de concentrados emulsionables, polvos, gránulos o polvos finos. Un vehículo agrónomicamente aceptable para los fines de esta invención puede ser cualquier sustancia que pueda utilizarse para disolver, dispersar o difundir el ingrediente químico activo, sin perjudicar a la eficacia del ingrediente activo y que no sea perjudicial para el terreno o para la planta de ninguna forma química o fí-



1 sica.

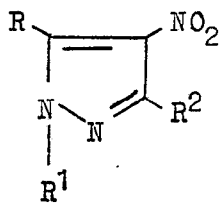
Al formular las composiciones de esta invención, pueden incluirse otros componentes para favorecer la adsorción o absorción del ingrediente activo por la planta. Pueden incorporarse a las formulaciones componentes tales como agentes humectantes, solubilizantes, emulgentes, humectantes, agentes tensoactivos y coadyuvantes útiles para este fin.

5 Generalmente el ingrediente activo se emplea a una concentración de hasta 10.000 ppm y más frecuentemente entre 10 50 y 10.000 ppm y, por lo tanto, se prefiere emplear los compuestos dentro de este intervalo de concentraciones.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

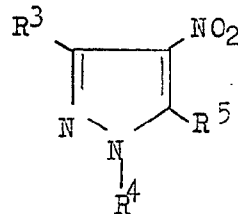
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de 4-nitropirazol de fórmula seleccionada entre el grupo formado por:



I

y



II

20

25

30

donde R, R², R³ y R⁵ están seleccionados entre el grupo formado por alquilo C₂-C₂₀, hidrógeno, halógeno, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido y haloalquilo; y R¹ y R⁴ están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo, haloalquilo, halotioalquilo, ariltio, alquiltio, ariltio sustituido, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo sustituido, diarilcarbamoilo sustituido, alquilarilcarbamoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo



1 sustituido, formilo, carboalcoxi, carboariloxi, piranilo,
tiocarbamoilo, halocarboalcoxi, aroilo, aroilo sustituido,
ariloxiaceto, ariloxiaceto sustituido, ariltioaceto, aril-
tioaceto sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenaceti-
5 lo, fenacetilo sustituido, fosfonoalquilo, tiosfosfonoalquilo
y acetilanilida, con la condición de que cuando R^5 es cloro
y R^3 es hidrógeno, el nitrógeno en la posición 1 está susti-
tuído, caracterizado el procedimiento por las siguientes
etapas:

- 10 a) clorar un 5 pirazoleno;
- b) disolver 0,1 moles del compuesto de pirazol 5-
cloro, 3-sustituido o no sustituido en 100 ml de
ácido sulfúrico concentrado;
- c) enfriar el compuesto clorado disuelto a 10°C y
15 añadir gota a gota 15 ml de ácido nítrico;
- d) agitar la solución de ácido nítrico durante 3
horas a temperatura ambiente y se vierte cuidado
samente en un baño de hielo;
- e) cristalizar la solución, lavandola con agua fria,
20 secar y recristalizar la solución de diversos di-
solventes.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R^5 es cloro, R^4 es hidrógeno y R^3 es C_2H_5 .

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R^5 es cloro y R^3 es $n\text{-C}_3\text{H}_7$.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R^5 es cloro, R^4 es hidrógeno y R^3 es $i\text{-C}_3\text{H}_7$.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R^5 es cloro, R^3 es metilo y R^4 es metanosulfonilo.

30 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde



1 R⁵ es cloro, R³ es metilo y R⁴ es p-toluensulfonilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R⁵ es cloro, R³ es metilo y R⁴ es triclorometilmercapto.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R⁵ es cloro, R³ es metilo y R⁴ es carbometoxi.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R⁵ es cloro, R³ es metilo y R⁴ es fenoxiacetilo.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R⁵ es bromo, R³ es metilo y R⁴ es hidrógeno.

10 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE 4-NITROPIRAZOL.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de agosto de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P. D.

20

25

30