



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES (5) NUMERO	(42) FECHA	(33) PAIS
P 23 19 280.5	17 de abril de 1.973	Rep. Federal Alemana
P 23 63 139.2	19 de diciembre de 1.973	" " "

(6) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DERIVACION
	COFD	

(63) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la producción de pirazolonas -(5) 1-sustituidas.

(7) SOLICITANTE(S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR(ES)

(73) TITULAR(ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

BAD ORIGINAL

425373

PATENTE DE INVENCION

Ref. Le A 14 870-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PIRAZOLONAS-
-(5) 1-SUSTITUIDAS.

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas pirazolonas-(5) 1-sustituídas, útiles como medicamentos, particularmente como diuréticos y antihipertensivos.

5

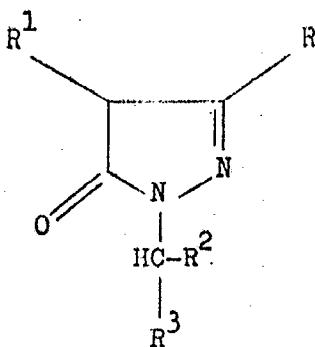
Ya se ha dado a conocer que 3-aminopirazo

lonas fueron empleadas como agentes de copulación de colores para la fotografía en colores (A. Weissberger et al. J. Amer. Chem. Soc. 64, 2183 (1.942) ó como productos intermedios para la producción de agentes de copulación de colores (Patente británica No. 599.919; Patentes norteamericanas Nos. 2.267.523, 2.376.380, 2.511.231, 2.600.788, 2.619.419 y 2.672.417).

Además se dió a conocer que derivados de pirazolo na-(5) son empleados como antipiréticos, analgéticos y anti-flogísticos [compárese: G. Ehrhart y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1.972)].

Por otra parte, su aplicación como diuréticos y antihipertensivos es nueva y no se ha dado a conocer hasta ahora.

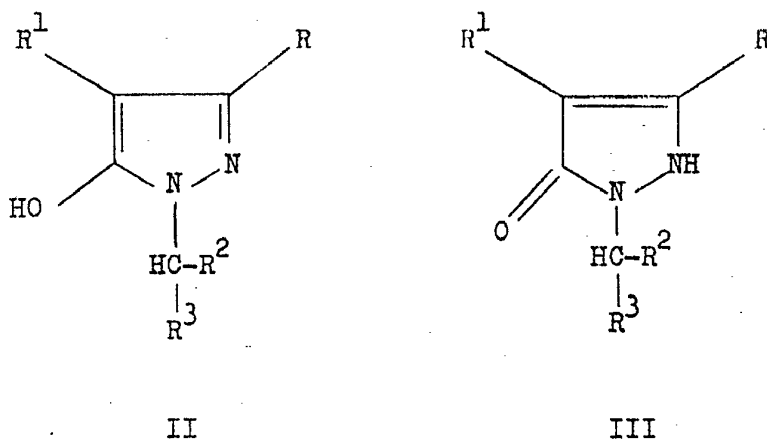
Se ha encontrado que las pirozolonas-(5) 1-sustituídas de la fórmula general I



en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenoilo, fenilo ó trifluormetilo; R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo ó arilo eventualmente sustituido; R² es un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales ó

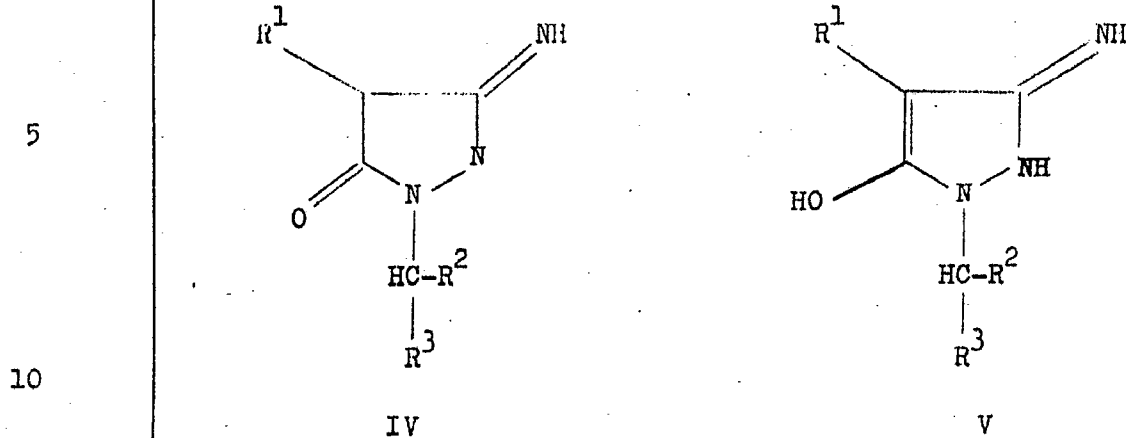
5 distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alqueno y alcoxi, ó que contiene un sólo radical alquilamino, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), en el caso dado, conjuntamente con 1 ó 2 sustituyentes del grupo consistente en alquilo, alqueno, alcoxi, halógeno ó trifluormetilo, formando eventualmente dos sustituyentes en el radical arilo uno con otro un anillo isocíclico ó heterocíclico ramificado ó no ramificado, saturado ó insaturado de 5 a 7 miembros que a su vez puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno ó de azufre, ó bien R^3 representa un radical naftilo ó un radical piridilo; como tales ó en forma de sus sales, muestran fuertes propiedades diuréticas, saluréticas antihipertensivas y antitrombóticas.

15 Los compuestos según la invención, además de tener una constitución representada por la fórmula I, los mismos pueden presentarse también en una de las siguientes formas tautómeras ó como mezclas de tales formas tautómeras:



Especialmente las 3-aminopirazolonas-(5), además,

pueden presentarse todavía en las siguientes formas imino:

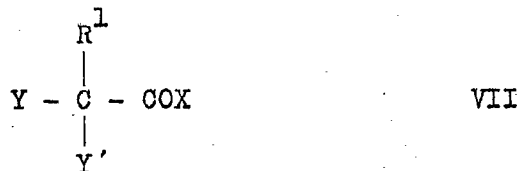


Además, se ha encontrado que se obtienen las pirazolonas-(5) de la fórmula I, si

hidracinas de la fórmula VI



en la cual R^2 y R^3 tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con derivados de ácido acético de la fórmula VII



que eventualmente se presentan en distintas formas tautómeras

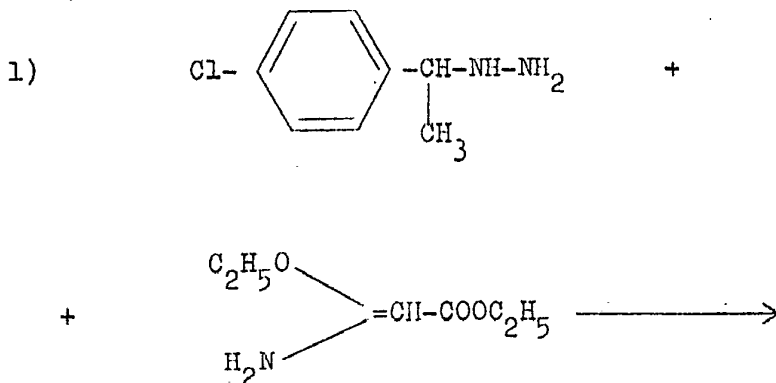
brucina, morfina ó estricnina, a formar una mezcla de productos de reacción diastereómeros que, mediante métodos físico-químicos, tales como por ejemplo, el fraccionamiento, son separados y preparados en estado puro y subsiguientemente vuelven a ser descompuestos en sus componentes, ó

por reacción de las hidracinas ópticamente puras - de la fórmula VI que pueden ser preparadas según métodos conocidos de la literatura, con derivados de ácido acético de la fórmula VII, ó

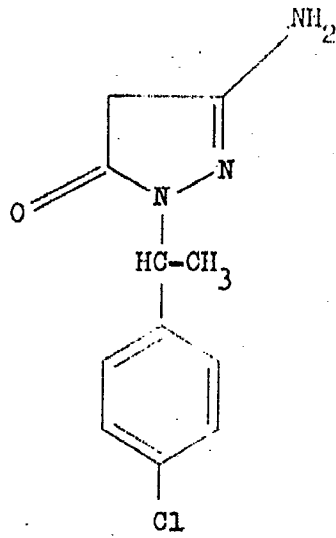
por reacción de hidracinas ópticamente puras de la fórmula VI con derivados de ácido acetileno-carboxílico de la fórmula $Z^2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{R}^4$

Sorprendentemente, las nuevas pirazolonas-(5) 1-sustituídas según la invención muestran fuertes efectos diuréticos, antitrombóticos y antihipertensivos. De los derivados de pirazolona-(5) conocidos del estado de la técnica hasta ahora no se dieron a conocer efectos diuréticos, saluréticos, antitrombóticos y antihipertensivos, de modo que los compuestos según la invención representen, en cuanto a estos efectos farmacéuticos, una nueva clase de sustancias y han de ser considerados un enriquecimiento de la farmacéutica.

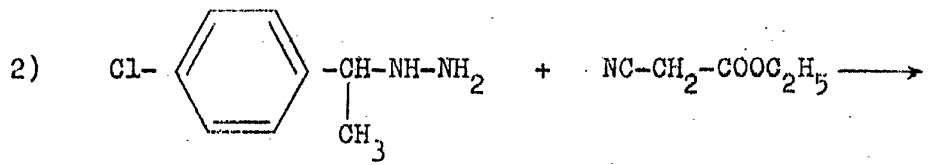
Según la clase de las sustancias de partida empleadas, la síntesis de los compuestos según la invención puede ser representada por los siguientes esquemas de fórmulas en donde las posibles etapas intermedias, eventualmente aislables, del desarrollo de la reacción no fueron representadas.



5

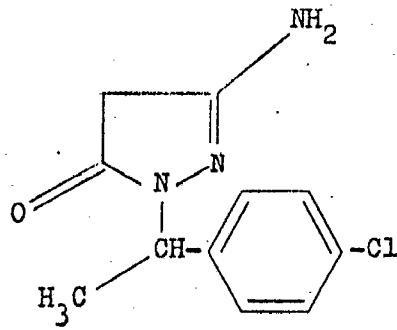


10



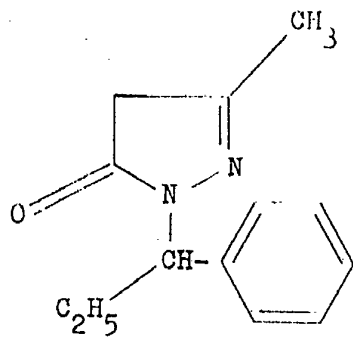
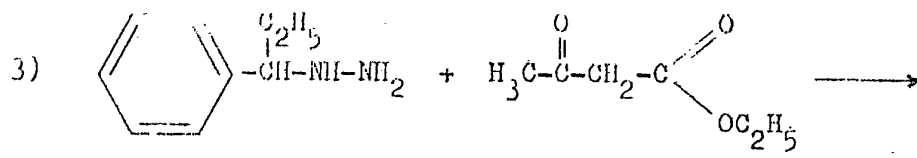
15

20



25

30



Según el procedimiento de la invención, se hace reaccionar una hidracina de fórmula VI

5



con un derivado de ácido acético de la fórmula VII

10



15

En la fórmula VI, R² es preferiblemente un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y R³ es preferiblemente un radical fenilo sustituido que puede estar sustituido por 1 a 2 radicales alquilo ó alqueno lineales ó ramificados con hasta 8 átomos de carbono, particularmente por 1 a 2 radicales alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ó preferiblemente por 1 a 2 radicales alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, particularmente con hasta 4 átomos de carbono, ó por un radical cicloalquilo ó cicloalqueno con 5 a 7 átomos de carbono, ó por 1 a 2 átomos de halógeno, tales como fluor, cloro ó bromo, ó por 1 a 2 radicales trifluormetilo ó por un grupo trifluormetoxi, nitro ó ciano, ó por un grupo dialquilamino, carbonamido ó sulfonamido cuyo átomo de nitrógeno puede estar sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo lineales ó ramificados, cada uno con 1 a 4 átomos de carbono y pudiendo los pre

20

25

30

mencionados grupos alquilo formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional, ó por grupo SO_n -alquilo, representando n 0 a 2, particularmente 0 ó 2 y siendo el radical alquilo de cadena recta ó ramificado y conteniendo éste 1 a 4 átomos de carbono, y formando 2 sustituyentes en el anillo de fenilo ó naftilo juntos un anillo isocíclico ó heterocíclico ramificado ó no ramificado saturado ó insaturado de 5 a 7 miembros que puede contener 1 átomo de azufre ó 1 a 2 átomos de oxígeno, ó R^3 - representa un radical naftilo ó un radical piridilo.

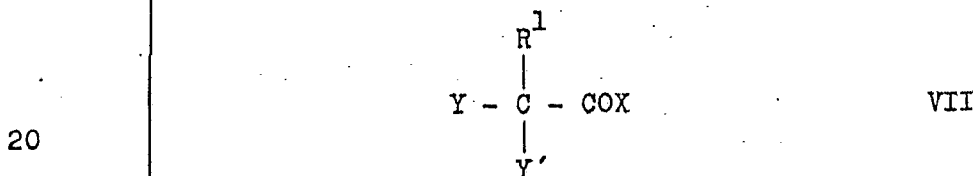
Las hidracinas de la fórmula VI, empleadas como sustancias de partida, son conocidas de la literatura ó pueden ser producidas según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo, Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Tomo X,2, página 6).

Como ejemplos sean mencionados:

α -metil-3-clorobencilhidracina,
 α -metil-3-bromobencilhidracina,
20 α -metil-4-clorobencilhidracina,
 α -metil-4-bromobencilhidracina,
 α -metil-3,4-diclorobencilhidracina,
 α -metil-3,4-dibromobencilhidracina,
 α -metil-3-bromo-4-clorobencilhidracina,
25 α -metil-4-bromo-3-clorobencilhidracina,
 α -metil-4-metilbencilhidracina,
 α -metil-3-metilbencilhidracina,
 α -metil-3-etilbencilhidracina,
 α -metil-4-trifluormetilbencilhidracina,
30 α -metil-3-cloro-4-metilbencilhidracina,

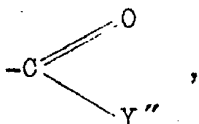
- 5 α -metil-4-cloro-3-metilbencilhidracina,
 α -metil-4-metil-3-trifluormetilbencilhidracina,
 α -metil-3-cloro-4-trifluormetilbencilhidracina,
 α -metil-4-cloro-3-trifluormetilbencilhidracina,
 α -metil-4-sulfonamidobencilhidracina,
 α -metil-4-cloro-3-sulfonamidobencilhidracina,
 α -metil-4-metoxibencilhidracina,
 α -(naftil-(2))-etilhidracina,
 α -metil-3,4-tetrametilenobencilhidracina,
10 α -metil-3,4-metilenodioxibencilhidracina,
 α -etil-4-clorobencilhidracina,
 α -etil-3-clorobencilhidracina,
 α -etil-3,4-diclorobencilhidracina,
 α -etil-4-bromo-3-clorobencilhidracina y
15 α -etil-3-cloro-4-metil-bencilhidracina.

En la fórmula VII,

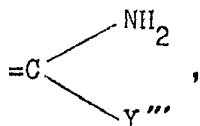


- 25 R^1 es hidrógeno, un radical alquilo ó alquenilo con hasta 4 átomos de carbono, ó un grupo fenilo ó bencil eventualmente sustituido por un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono,
X es hidroxilo, un grupo alcoxi eventualmente ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo amino, un grupo alquilamino ó dialquilamino cada uno con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo, Y es hidrógeno, Y es hidró
- 30

geno, Y' es nitrilo ó, de preferencia, el grupo



5 representando Y'' preferiblemente un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó un grupo fenilo ó un grupo trifluormetilo ó Y e Y' juntos representan, de preferencia, el grupo



10

significando Y''' un radical alcoxi ó alquilmerscapto, cada uno con 1 a 6 átomos de carbono en el grupo alquilo, ó un radical benciloxi, fenoxi ó bencilmerscapto ó un grupo amino.

15

Los derivados de ácido acético de la fórmula VII, empleados como sustancias de partida, son conocidos de la literatura ó pueden ser producidos según procedimientos conocidos de la literatura (compárese: Org. Synth. Coll. I, 249; - Org. Synth. 41, 50; Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1047 (1945); C. C. Steele, J. Amer. Chem. Soc. 53, 286 (1931); A. H. Cook, J. Chem. Soc. (Londres) 1949, 3224).

20

Como ejemplos sean mencionados:

éster metílico de ácido cianoacético,

éster etílico de ácido cianoacético,

25

éster propílico de ácido cianoacético,

éster isopropílico de ácido cianoacético,

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

Synth., 41, página 5),

éster isobutílico de ácido cianoacético,

30

éster ter-butílico de ácido cianoacético,

éster hexílico de ácido cianoacético,
éster bencílico de ácido cianoacético,
amida de ácido cianoacético,
metilamida de ácido cianoacético,
5 dietilamida de ácido cianoacético,
butilamida de ácido cianoacético,
éster metílico de ácido α -cianopropiónico,
éster etílico de ácido α -cianopropiónico,
éster propílico de ácido α -cianopropiónico,
10 éster isopropílico de ácido α -cianopropiónico,
éster n-butílico de ácido α -cianopropiónico,
éster isobutílico de ácido α -cianopropiónico,
éster ter-butílico de ácido α -cianopropiónico,
éster hexílico de ácido α -cianopropiónico,
15 éster bencílico de ácido α -cianopropiónico,
amida de ácido α -cianopropiónico,
metilamida de ácido α -cianopropiónico,
dietilamida de ácido α -cianopropiónico,
butilamida de ácido α -cianopropiónico,
20 éster etílico de ácido α -cianobutírico,
éster ter-butílico de ácido α -cianobutírico,
dietilamida de ácido α -cianobutírico,
éster etílico de ácido β -amino- β -metoxi-acrílico,
éster etílico de ácido β -amino- β -etoxi-acrílico,
25 éster butílico de ácido β -amino- β -butoxi-acrílico,
éster etílico de ácido β -amino- β -fenoxi-acrílico,
éster bencílico de ácido β -amino- β -benciloxi-acrílico,
amida de ácido β -amino- β -etoxiacrílico,
amida dietílica de ácido β -amino- β -etoxiacrílico,
30 éster etílico de ácido β -amino- β -metilmercaptoacríli

co,

éster etílico de ácido β -amino- β -bencilmercaptoacrí
lico,

amida de ácido β -amino- β -metilmercaptoacrílico,

5

éster etílico de ácido β, β -diaminoacrílico,

amida de ácido β, β -diaminoacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -metoximetacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -etoximetacrílico,

éster butílico de ácido β -amino- β -butoximetacrílico,

10

éster etílico de ácido β -amino- β -fenoximetacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -benciloximetacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -metilmercaptometacrí

lico,

éster etílico de ácido β -amino- β -bencilmercaptometa
crílico,

15

amida de ácido β -amino- β -etoximetacrílico,

dietilamida de ácido β -amino- β -etoximetacrílico

amida de ácido β -amino- β -metilmercaptoacrílico,

éster etílico de ácido β, β -diaminometacrílico,

20

amida de ácido β, β -diaminometacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -etoxi- α -etilacrí

lico,

éster etílico de ácido β -amino- β -metilmercapto- α -
-etilacrílico,

25

amida de ácido β -amino- β -etoxi- α -etilacrílico,

éster etílico de ácido β -amino- β -etoxi- α -fenilacrí

lico,

éster etílico de ácido β -amino- β -etoxi- α -bencilacrí

lico,

30

éster etílico de ácido α -formilacético,

éster etílico de ácido α -formilpropiónico,
éster etílico de ácido acetoacético,
éster n-butílico de ácido acetoacético,
éster isopropílico de ácido acetoacético,
5 éster ter-butílico de ácido acetoacético,
dietilamida de ácido acetoacético,
éster etílico de ácido propionilacético,
éster isopropílico de ácido propionilacético,
éster n-butílico de ácido propionilacético,
10 éster etílico de ácido benzoilacético,
éster etílico de ácido α -acetilpropiónico,
éster n-butílico de ácido α -acetilpropiónico,
éster ter-butílico de ácido α -acetilpropiónico,
éster etílico de ácido α -propionilpropiónico,
15 éster isopropílico de ácido α -propionilpropiónico,
éster etílico de ácido α -acetilbutírico,
éster etílico de ácido α -propionilbutírico
éster isopropílico de ácido α -propionilbutírico,
éster etílico de ácido α -benzoilacetoacético,
20 éster etílico de ácido ω, ω, ω -trifluoroacetoacético.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes y, si éstos son miscibles con agua, eventualmente diluidos con agua. A éstos pertenecen -
preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, tolueno,
25 xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico; monometiléter de glicol, dimetiléter de etilenglicol, -
éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano; amidas, tales
30 como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona,

triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como sulfolán, y bases, tales como piridina, picolina, colidina y quinolina.

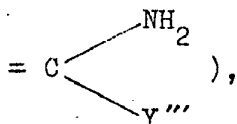
Como agentes básicos de condensación, entran en consideración bases inorgánicas y orgánicas.

A éstas pertenecen preferiblemente hidróxidos de álcalis, tales como hidróxido de sodio, carbonato de potasio y alcoholatos, tales como alcoholato de sodio y alcoholato de potasio.

Como catalizadores ácidos entran en consideración ácidos inorgánicos y orgánicos. A éstos pertenecen preferiblemente ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, tales como ácido toluensulfónico y ácido trifluorometilsulfónico.

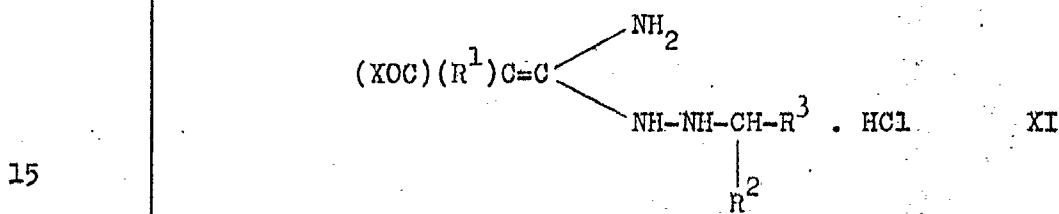
Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 10 y 200°C, preferiblemente entre 20 y 100°C. Se trabaja a la presión normal; sin embargo, puede trabajarse también en recipientes cerrados a una presión elevada.

En la realización del procedimiento según la invención conforme al esquema de reacción (1), se hacen reaccionar 1 mol de hidracina VI y 1 mol del derivado de ácido β-aminoacrílico VII (Y e Y' juntos =



pudiendo partirse tanto del derivado de ácido β-aminoacrílico en forma libre, como también de sus sales de adición de ácidos. En el último de los casos, convenientemente se agrega 1 mol de una base para librar el derivado de ácido β-amino

5 noacrílico. Si se trabaja con la hidracina y el derivado de
ácido β-amino-acrílico en forma libre, es conveniente la
adición de 1 % hasta un 10 % de un catalizador ácido. Puede
producirse también de tal manera 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
β-amino-acrílico. En el caso del empleo de la sal de adición
de ácido, la reacción puede ser llevada a cabo también de
tal manera que se aíslan las amidrazonas primeramente forma-
das de la fórmula XI



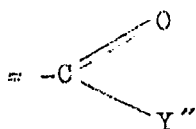
20 y éstas entonces en una segunda etapa de reacción se someten
a la ciclización ya sea térmica ó sea por la acción de un
agente básico de condensación a formar los compuestos según
la invención. Sin embargo, es particularmente ventajosa la
síntesis de una sola etapa.

25 En la realización del procedimiento según la inven
ción conforme al esquema de reacción (2), por 1 mol de la
hidracina VI se aplican 1 mol del derivado de ácido cianoacé
tico VII (Y = H, Y' = nitrilo) y 1 a 3 moles, preferiblemen
te 2 moles del agente básico de condensación. Los compuestos
según la invención, en este modo operativo, se representan
en forma de sus sales y pueden ser liberados por el trata-
30 miento con cantidades equivalentes de un ácido diluido. Los

mismos pueden ser purificados fácilmente por recristalización en un disolvente apropiado ó por disolución por lejía - diluída de sosa cáustica, por filtración en presencia de carbón animal y por reprecipitación con ácidos diluídos.

5

En el caso de la realización del procedimiento según la invención conforme al esquema de reacción (3), se hace reaccionar un mol del derivado de hidracinas VI con 1 mol del derivado de ácido β -cetónico VII ($Y = H, Y' =$



) en un disolvente apropiado, en cuyo caso, una

10

vez terminada la reacción exotérmica inicial, se agita la mezcla de reacción preferiblemente durante dos horas a una temperatura elevada. Los compuestos formados según la invención, pueden ser purificados fácilmente por recristalización en un disolvente apropiado.

15

Las indicaciones cuantitativas dadas en el procedimiento de la invención naturalmente pueden ser variadas ligeramente.

20

Además de las sustancias activas detalladas en los ejemplos de preparación más adelante descritos, sean mencionadas todavía las siguientes sustancias activas según el in

vento:

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

5

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

10

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3-cloro-4-bromobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3-fluorbencil)-pirazolona-(5),

15

3-amino-4-metil-1-(α -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolona-(5),

20

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3-cloro-4-fluorbencil)pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3,4-di-(fluormetil)-bencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

25

3-amino-4-metil-1-(α -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -(4-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-(α -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3,4-dimetil-1-(α -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

30

3,4-dimetil-1-(α -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

na-(5),

3,4-dimetil-1-(α -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

5 3,4-dimetil-1-(α -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3,4-dimetil-1-(α -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-3-bromobencil)-pirazolona-(5),

10 3-amino-1-(α -metil-3-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-4-yodobencil)-pirazolona-(5),

15 3-amino-1-(α -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-3-trifluormetil-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

20 3-amino-1-(α -metil-3-cloro-4-bromobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-4-cloro-3-sulfonamidobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

25 3-amino-1-(α -etil-4-nitrobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -etil-4-cianobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -n-propil-2-cloro-4-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolona-(5),

30 3-amino-1-(α -metil-3,4-di-(trifluormetil)-bencil)-pi

razolona-(5),

3-amino-1-(α -(4-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-(α -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

5 3-amino-1-(α -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-
-(5),

3-amino-1-(α -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pirazolona-
-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-butilbencil)-pirazolona-(5),

10 3-metil-1-(α -metil-3-trifluormetil-4-clorobencil)-pi
razolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-sulfonamidobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-dimetilaminobencil)-pirazolona-
-(5),

15 3-metil-1-(α -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-
-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-2-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3,5-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-fluorbencil)pirazolona-(5),

20 3-metil-1-(α -metil-4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-
-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-fluor-3-clorobencil)-pirazolona-
-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-metilbencil)-pirazolona-(5),

25 3-metil-1-(α -metil-4-etilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-cloro-3-metil)pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-fluor-3-metil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-metil-5-clorobencil)-pirazolona-
-(5),

30 3-metil-1-(α -metil-3,5-dimetilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-cloro-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

5 3-metil-1-(α -metil-3-metoxibencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-4-etoxibencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3-etilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

10 3-metil-1-(α -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-(α -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

15 3-etil-1-(α -metil-3-metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-(α -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

20 3-etil-1-(α -metil-4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-(α -metil-4-metil-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-(α -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

25 3-isopropil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-trifluormetil-1-(α -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

30 3-trifluormetil-1-(α -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

- 3-trifluormetil-1-(α -metil-4-bromobencil)-pirazolona-
- (5),
3-trifluormetil-1-(α -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-
- (5),
5 3-trifluormetil-1-(α -metil-3-cloro-4-metil)-pirazolo
na- (5),
3-trifluormetil-1-(α -(naftil-(2)-etil)-pirazolona- (5),
3-trifluormetil-1-(α -metil-3-bromo-4-clorobencil)-pi
razolona- (5),
10 3-fenil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona- (5),
3-fenil-1-(α -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-
- (5),
3-fenil-1-(α -metil-3-metil-4-clorobencil)-pirazolona-
- (5),
15 3-fenil-1-(α -n-propilbencil)-pirazolona- (5),
3-fenil-1-(α -etil-3,4-diclorobencil)-pirazolona- (5),
3-fenil-4-metil-1-(α -metilbencil)pirazolona- (5),
3-fenil-4-metil-1-(α -metil-4-trifluormetilbencil)-pi
razolona- (5),
20 3-fenil-4-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazo
lona- (5),
3-fenil-4-etil-1-(α -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pira
zolona- (5),
3-fenil-4-etil-1-(α -etil-3,4-dimetilbencil)-pirazolo
na- (5).

Los nuevos compuestos según la invención son sustan
cias aplicables como medicamentos. Administrados oral ó pa
renteralmente, producen un aumento de la secreción de agua y
de sales y, por ésto, pueden servir para el tratamiento de -
30 estados hipertónicos y edematosos y para la expulsión de sus

tancias tóxicas. Además, los compuestos pueden ser aplicados en el caso de una falla aguda de los riñones.

5 Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas de la manera conocida en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el empleo de sustancias de vehículo ó disolventes inertes, atóxicos farmacéuticamente apropiados, debiendo el compuesto terapéuticamente activo estar presente cada vez en una concentración de aproximadamente 0,5 a 80 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

10 Las formulaciones son producidas, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/ó sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/ó agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyentes, eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

15 Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, sean mencionadas:

20 Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como - parafinas (por ejemplo, fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maní/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); minerales naturales molidos (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, creta), sustancias sólidas de vehículo tales como: minerales sintéticos molidos (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como, emulsivos no ionógenos

25

30

y aniónicos (por ejemplo, ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, ésteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, -
5 almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

La aplicación procede en forma usual, de preferencia oral ó parenteralmente.

10 En el caso de la administración oral, las pastillas pueden contener, además de las citadas sustancias de vehículo, también suplementos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, conjuntamente con diversos aditamentos, tales como almidón, preferiblemente fécula
15 de patata, 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 pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/ó
elixires, destinados para la administración oral, en adición
20 a las premencionadas sustancias auxiliares, las sustancias activas pueden ser mezcladas todavía con diversos agentes correctivos de sabor ó colorantes.

Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el
25 pleo de materiales de vehículo líquidos apropiados. Para el caso de la administración parenteral comprobó ser particularmente ventajoso el hecho de que los compuestos según la invención son capaces de formar sales bien hidrosolubles. Estas sales son obtenidas si se reúnen dichos compuestos en un
30 disolvente apropiado con la cantidad equimolar de una base -

5 inorgánica u orgánica atóxica. Como ejemplos sean menciona-
das: Lejía de sosa cáustica, lejía de potasa cáustica, eta-
nolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroxime-
til-metano, glucosamina, N-metilglucosamina. Tales sales pue-
den tener una importancia aumentada para la administración -
de los compuestos según la invención, en el sentido de que,
según se desea, aceleran ó retardan la resorción. Además, de
las sales ya arriba mencionadas, a título de ejemplo, sean -
nombradas: sales de magnesio, sales de calcio, sales de alu-
minio y sales de hierro.

10 Por lo general, comprobó ser ventajoso suministrar,
en la aplicación parenteral, 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 apli-
cación oral de la dosificación es de aproximadamente 0,1 a -
15 500 mg/kg., preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg. del peso de
cuerpo por día.

20 No obstante, eventualmente puede ser necesaria que
uno se aparte de las cantidades indicadas y es decir en de-
pendencia del peso de cuerpo del animal de ensayo ó del tipo
de la vía de administración pero también debido a la clase -
de animales y su reacción individual al medicamento ó al ti-
po de su formulación y al tiempo ó al intervalo a que se ha-
ce la administración. Así, en pocos casos puede ser suficien-
25 te administrar menor cantidad que la mínima indicada, mien-
tras que en otros casos ha de sobrepasarse el límite supe-
rior arriba mencionado. En el caso de la aplicación de mayo-
res cantidades, puede ser recomendable distribuir éstas en -
varias administraciones individuales sobre el día.

30 Estas indicaciones valen para la aplicación de los

compuestos según la invención tanto en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana.

Para las formulaciones sean detallados los siguientes ejemplos:

- 5 1) 200 g. de 3-amino-1-(α -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5) son molidos a formar un polvo y mezclados con 300 g. de lactosa y 200 g. de fécula de patata y, después de humedecerse la mezcla con una solución acuosa de gelatina, ésta es granulada a través de una criba. Después del secamiento se agregan 60 g. de talco y 5 g. de sulfato laurílico de sodio. De esta mezcla se comprimen unas 10.000 pastillas con un contenido de sustancia activa de 20 mg. cada una,
- 10
- 15 2) 20 g. de la sal sódica de 3-metil-1-(α -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5) son disueltos en 1.000 ml. de propilenglicol y la solución es completada con agua hasta 5.000 ml. Esta solución es envasada bajo condiciones asépticas en ampollas estériles de una capacidad de 5 ml. cada una y con un contenido de sustancia activa de 20 mg. cada una.
- 20

Para la demostración del efecto diurético y salurético de los compuestos según la invención en su desarrollo temporal se administró a perros la 3-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5). Los demás compuestos muestran propiedades comparables. Las eficacias de algunos compuestos están indicadas en la Tabla II.

25

Ensayo de diuresis con perros.

a) Método.

30

Se usaron perros Beagle hembras. En el día del en-

5 sayo, los animales recibieron mediante una sonda esofágica -
cada 30 minutos 1 ml/kg. de una solución que contenía 0,4 %
de NaCl y 0,2 de KCl. Luego se administró oralmente el prepa-
rado de ensayo y se recolectó la orina. Un cambio de la se-
creción de electrolito se observó por comparación con grupos
testigos que recibieron el disolvente empleado. Las cantida-
des de orina fueron calculadas en ml/kg. Del volumen de ori-
na y de la concentración medida de electrolito pudo calcular
10 se entonces la secreción en μ val/kg. La determinación de so-
dio y de potasio fue efectuada por fotometría de llamas y la
determinación de cloruro con el potenciómetro.

b) Resultados.

15 Los resultados están especificados en las Tablas I
y II. La secreción renal de sodio y de agua fue aumentada con-
siderablemente después de la administración oral del prepara-
do de ensayo. El efecto era dependiente de la dosis, (sigue
la Tabla I).

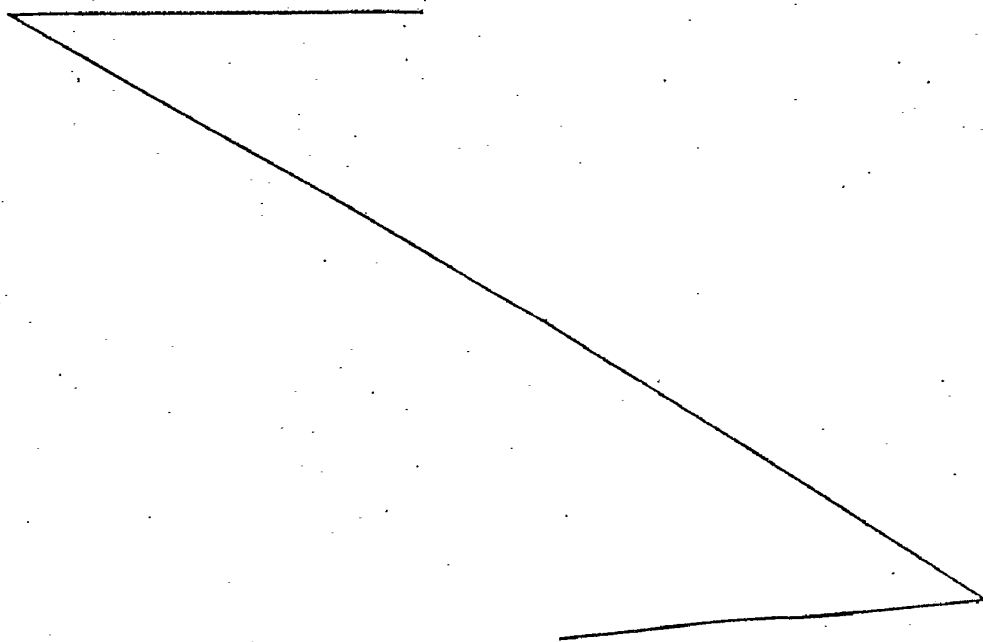


TABLA I.

Secreción en ml. resp. μ mol/kg/30 minutos.

		Minutos después de la administración							Secreción total después de la administración.
		1 - 30	31 - 60	61 - 90	91 - 120	121 - 150	151 - 180		
Control	orina	1,1	1,3	1,3	1,4	1,4	0,7	7,2	
	Na ⁺	68	79	45	57	51	36	336	
	K ⁺	88	88	64	45	42	25	352	
	orina	4,5	11,9	4,6	3,9	1,0	0,6	26,5	
1 mg/kg.	Na ⁺	358	1238	535	428	64	14	2637	
	K ⁺	170	259	165	212	102	67	975	
3 mg/kg.	orina	10,0	16,1	5,0	5,0	2,5	2,0	45,4	
	Na ⁺	969	1932	1251	622	283	218	5275	
	K ⁺	216	259	216	152	119	103	1065	

Efecto de 3-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) sobre la secreción renal de electrolito y de agua de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto total al cabo de 3 horas (Valores medio de cada vez 4 animales).

TABLA I.

Secreción en ml. resp. μ mol/kg/30 minutos.

		Minutos después de la administración			
		1 - 30	31 - 60	61 - 90	91 - 120
Control	orina	1,1	1,3	1,3	1,4
	Na ⁺	68	79	45	57
	K ⁺	88	88	64	45
1 mg/kg. p.o.	orina	4,5	11,9	4,6	3,9
	Na ⁺	358	1238	535	428
	K ⁺	170	259	165	212
3 mg/kg. p.o.	orina	10,0	16,1	9,8	5,0
	Na ⁺	969	1932	1251	622
	K ⁺	216	259	216	152

Efecto de 3-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5 sobre la en su desarrollo temporal y su efecto total al cabo de 3 horas (Valores medio de

n

91 - 120	121 - 150	151 - 180	secreción total después de la administración.
1,4	1,4	0,7	7,2
57	51	36	336
45	42	25	352
3,9	1,0	0,6	26,5
428	64	14	2637
212	102	67	975
5,0	2,5	2,0	45,4
622	283	218	5275
152	119	103	1065

na-(5 sobre la secreción renal de electrolito y de agua de perros despiertos
ores medio de cada vez 4 animales).

TABLA I a.

Secreción en ml. resp. μ mol/kg/15 minutos.

Donia mg/kg. i. v.	1	2	3	5	6	7	8	efecto total
	testigos periodos de 15 minutos c/u	testigos periodos de 15 minutos c/u	primer período después de la administración	administración periodos de 15 minutos c/u			sexto período después de la admini- stración (período tercera administración a octava)	
0,3	2,6	3,0	5,4	5,4	6,0	5,3	4,8	35,8
	Na ⁺	16	13	266	469	418	361	2532
	K ⁺	12	12	53	43	38	27	287
1,0	2,7	3,7	9,5	14,3	13,9	12,9	11,7	77,1
	Na ⁺	16	20	885	1467	1363	1181	7733
	K ⁺	31	24	103	113	109	98	657

Efecto de 3-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)ona-(5) sobre la secreción renal de electrolito y de agua de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto al cabo de una hora y media (Valores medio de cada vez 4 animales).

TABLA I a.

Secreción en ml. resp. μ mol/kg/15 minutos.

Dosis mg/kg. i. v.		testigos			administración	
		1	2	3	4	5
				primer período después de la administración		
0,3	orina	2,6	3,0	5,4	3,4	6,
	Na ⁺	16	13	266		502
	K ⁺	12	12	53		52
1,0	orina	2,7	3,7	9,5	3,8	14,
	Na ⁺	16	20	885		1467
	K ⁺	31	24	103		113

Efecto de 3-metil-1-(α -metil-3,4-diclorobencil)olona-(5 de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto al cabo animales).

Administración
 períodos de 15
 minutos c/u

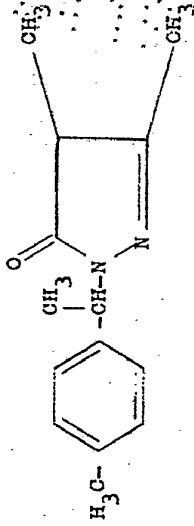
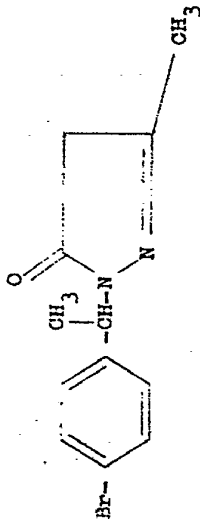
efecto
 total

	5	6	7	8	secreción total des- sexto período pués de la administra después de la ción (período tercera administración a octava)
7,4	6,9	6,0	5,3	4,8	<u>35,8</u>
502	469	418	361		<u>2532</u>
52	43	38	27		<u>287</u>
14,8	14,3	13,9	12,9	11,7	<u>77,1</u>
1467	1363	1272	1181		<u>7733</u>
113	109	107	98		<u>657</u>

encil)lona-(5) sobre la secreción renal de electrolito y de agua
 efectd al cabo de una hora y media (Valores medio de cada vez 4

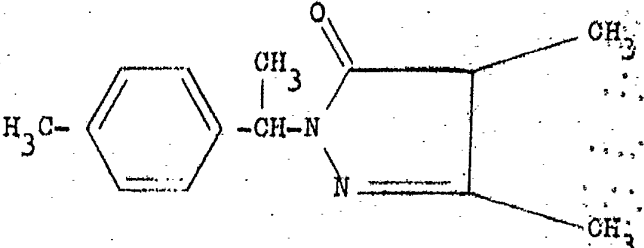
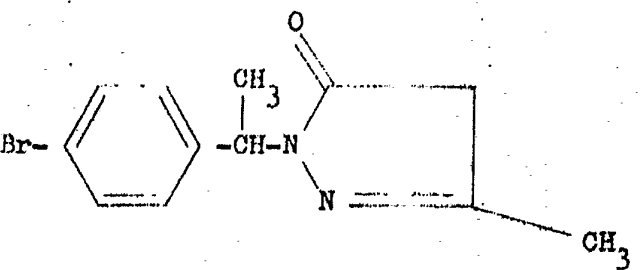
T A B L A II.

Secreción en ueq. resp. ml/kg/1 hora

	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	
Control	168	136	2,4	
 <p>H₃C-</p>	3 mg/kg. P.O.	1158	358	10,5
 <p>Br-</p>	3 mg/kg. P.O.	1106	334	8,7

T A B L A II.

Secreción en ueq. resp. ml/kg/1 hora

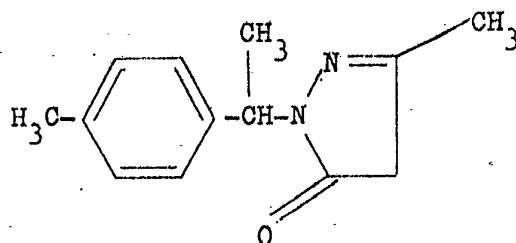
Control		
		3 mg/kg p.o.
		3 mg/kg p.o.

	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O
	168	136	2,4

3 mg/kg. 1158 358 10,5
p.o.

3 mg/kg. 1106 334 8,7
p.o.

Ejemplo 1.

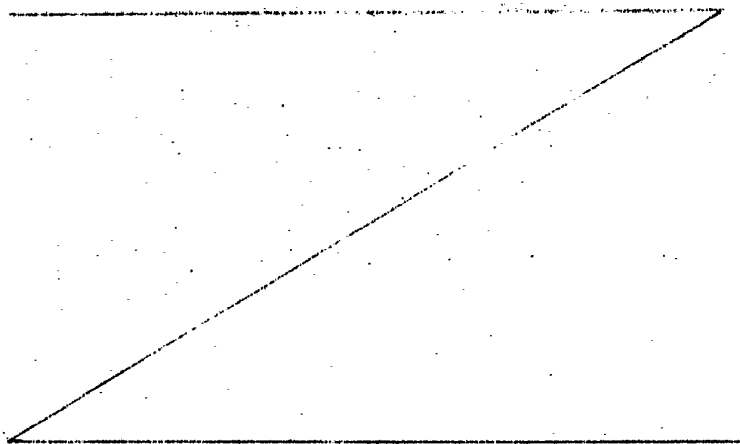


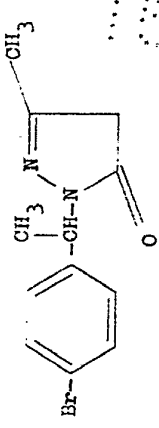
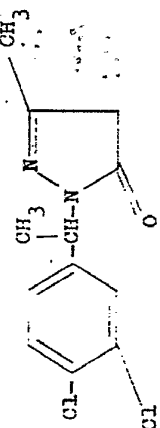
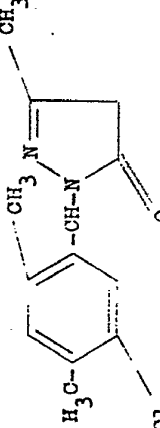
10 26 g. de éster etílico de ácido acetoacético se disolvieron en 20 ml. de etanol absoluto. A esta solución lentamente bajo nitrógeno 30,0 g. de α -metil-4-metilbencilhidra cina en un poco de etanol absoluto. Después del decrecimiento de la reacción exotérmica se calentó la mezcla durante 2 horas con reflujo.

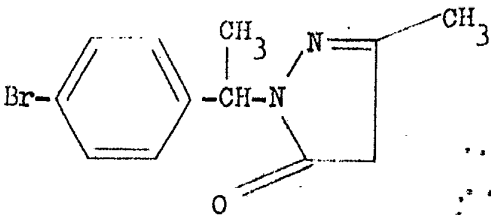
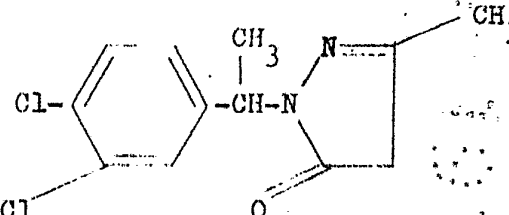
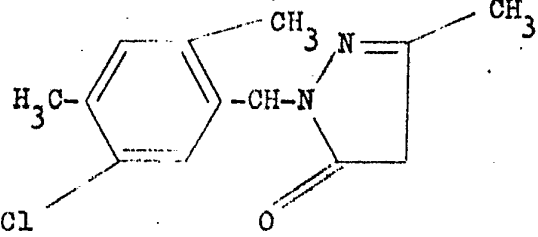
15 Después del enfriamiento, el producto en bruto se cristalizó y se lo purificó por recristalización en metanol P.f. = 144 - 146°C.

Rendimiento: 28 g. (65 % de la teoría).

20 Análogamente al modo operativo descrito en el Ejemplo 1 fueron sintetizados los siguientes compuestos:



No.	fórmula estructural	recristalización en	rendimiento	P.f. PC
2		dimetilformamida	63	150 - 152
3		etanol	77,7	143 - 145
4		metanol	80	140 - 142

No.	fórmula estructural	recrista
2		dimetil
3		etan
4		meta

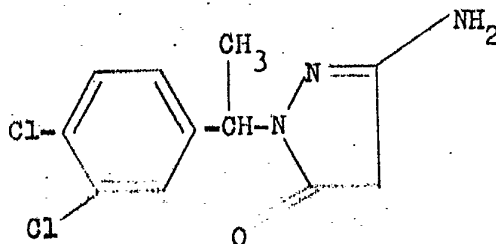
recristalización en rendimiento P.f. °C

dimetilformamida 63 150 - 152

etanol 77,7 143 - 145

metanol 80 140 - 142

Ejemplo 5

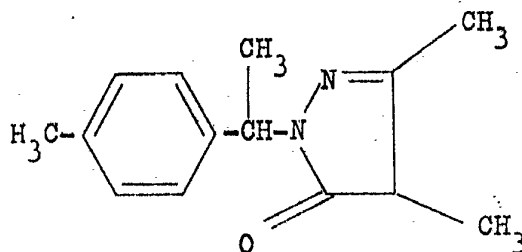


5 En una solución de 31,8 g. de éster etílico de ácido
do (3-amino-3-etoxiacrílico y de 1,5 g. de ácido p-toluensul-
fónico en 150 ml. de etanol se instilaron a la temperatura -
ambiente bajo gas de nitrógeno 41 g. de α -metil-3,4-dicloro-
bencilhidracina disuelta en etanol absoluto. Después de una
agitación durante 2 horas y de un reposo durante la noche, -
10 se concentró la solución de reacción al grado máximo en el -
evaporador de rotación. Se disolvió el residuo que quedó, en
lejía de sosa cáustica 2-normal. Productos de partida even-
tualmente no reaccionados, respectivamente productos secunda-
rios, fueron extraídos con éter.

15 Subsiguientemente se ajustó la fase acuosa con ácido
acético a un valor pH de 5. El aceite que así se formó, -
fue recogido en cloruro de metileno, la fase orgánica fue se-
cada con Na_2SO_4 . Después de la evaporación del disolvente, -
el producto de reacción se cristalizó. Se lo recrystalizó en
metanol.

20 P.f. = 127 - 129°C; rendimiento: 21 g. (38,5 % de
la teoría).

Ejemplo 6

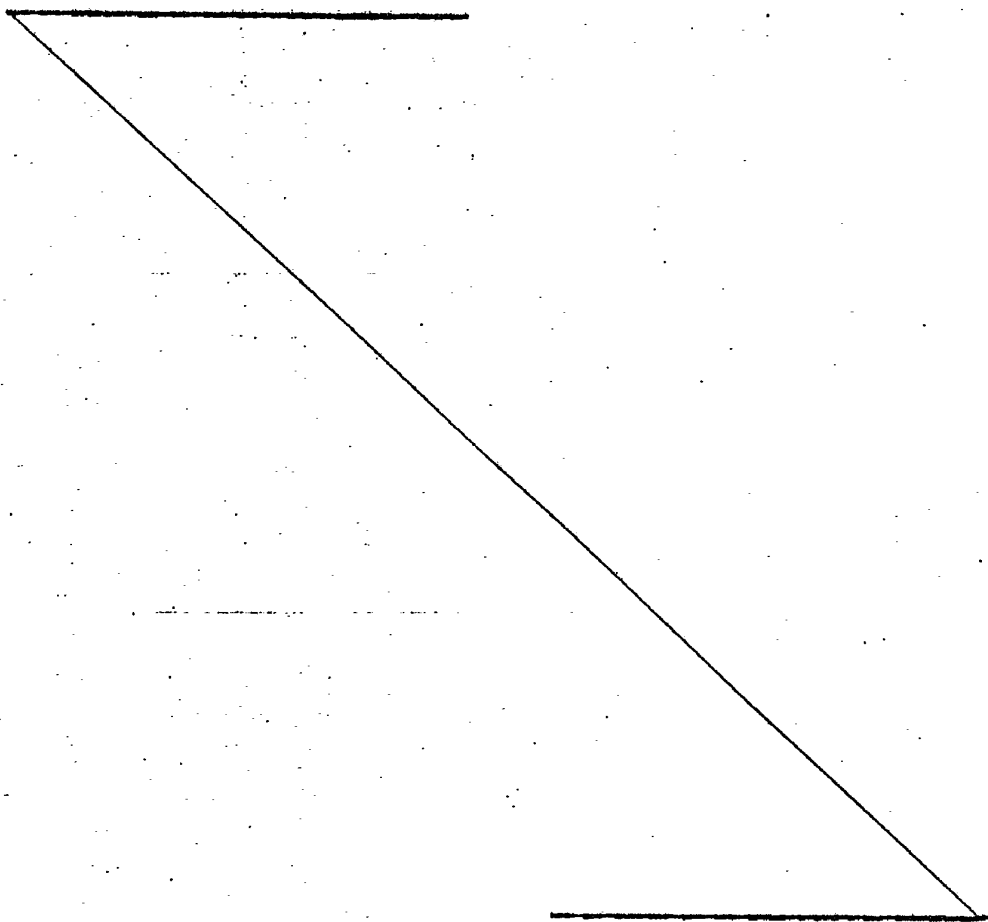


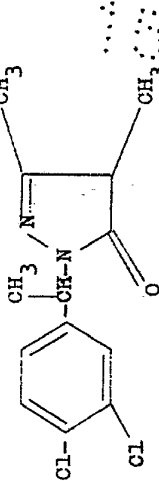
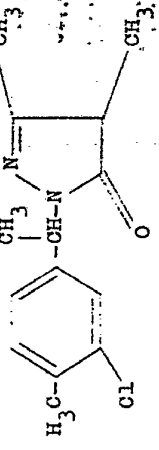
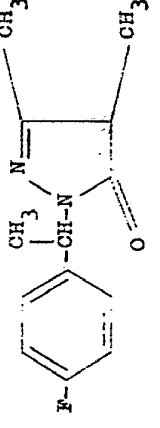
5 A una solución de 28,8 g. (0,2 moles) de éster α -
-metil-acetoacético en 40 ml. de etanol se agregaron bajo -
gas de N_2 30 g. de α -metil-4-metilbencilhidracina en etanol,
subiendo la temperatura a 70°C. Terminada la adición, se ca-
lentó la mezcla de reacción durante 2 horas con reflujo. Con
el enfriamiento se cristalizó el producto de reacción.

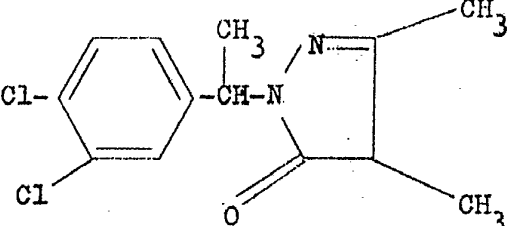
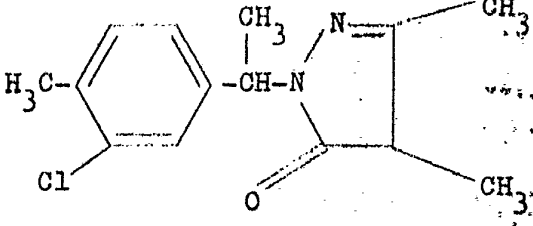
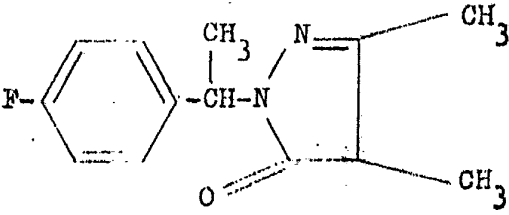
Se lo recrystalizó en metanol.

P.f. = 131 - 133°C; rendimiento: 27 g. (59 % de la
teoría).

10 Análogamente al modo operativo descrito en el
ejemplo 6, se sintetizaron los siguientes compuestos:



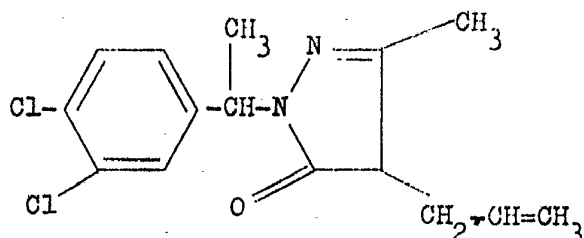
No.	fórmula estructural	recristalización en	rendimiento % de la teoría	P.f. °C
7		etanol	60	160 - 162
8		metanol	65	145 - 147
9		etanol	43	102 - 104

No.	fórmula estructural	recrista
7	 <p>Chemical structure of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5-methylimidazole-4-carbonyl. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, a methyl group at position 2, and another methyl group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group.</p>	eta
8	 <p>Chemical structure of 1-(3-chloro-4-methylphenyl)-2-methyl-5-methylimidazole-4-carbonyl. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, a methyl group at position 2, and another methyl group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 3-chloro-4-methylphenyl group.</p>	met
9	 <p>Chemical structure of 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-methylimidazole-4-carbonyl. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, a methyl group at position 2, and another methyl group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>	eta

recristalización en	rendimiento % de la teoría	P.f. °C
etanol	60	160 - 162
metanol	65	145 - 147
etanol	43	102 - 104

Ejemplo 10

5

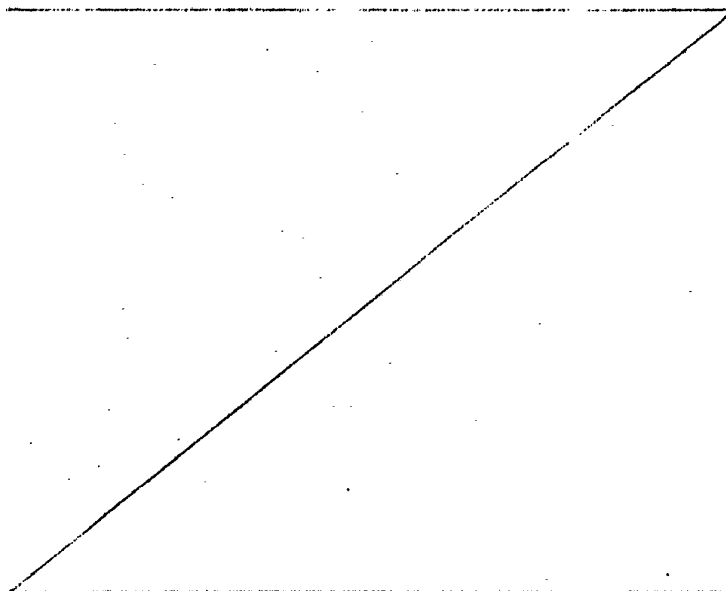


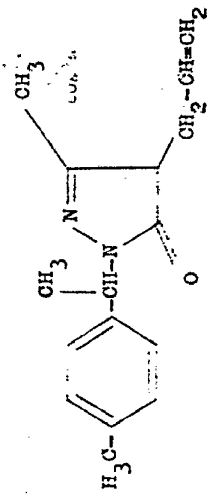
10

17 g. (0,1 moles) de éster alilacetoacético fueron agregados bajo nitrógeno a una mezcla de 20,5 g. de α -metil-3,4-diclorobencilhidracina y de 30 ml. de etanol absoluto, con lo que se produjo un aumento de temperatura a 55°C. Se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas con reflujo. Después del enfriamiento el producto de reacción se cristalizó. P.f. = 124 - 125°C; rendimiento: 23,0 g. (75 % de la teoría).

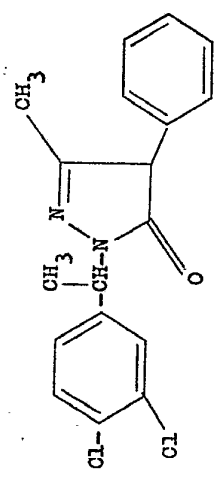
15

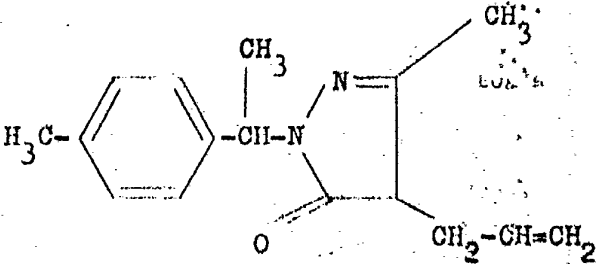
Análogamente al ejemplo 10, se obtuvo:



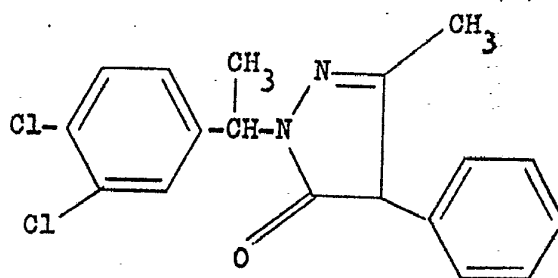
No.	fórmula estructural	recristalización en	rendimiento % de la teoría	P.f. °C
11		etanol	48,5	138 - 139

Ejemplo 12.



No.	fórmula estructural	reocrista
11		eta

Ejemplo 12.



recristalización en	rendimiento % de la teoría	P.f. °C
---------------------	----------------------------	---------

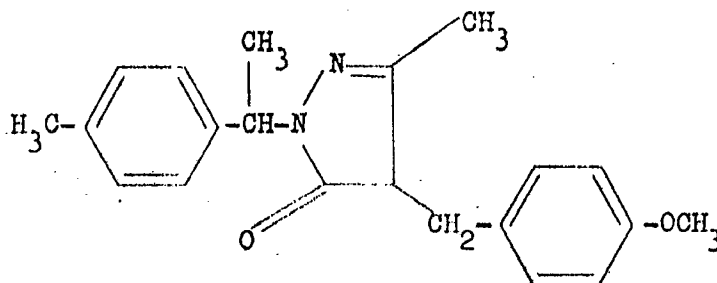
etanol	48,5	138 - 139
--------	------	-----------

H₂

En una solución de 20,5 g. (0,1 mol) de α -metil-
-3,4-diclorobencilhidracina en 20 ml. de etanol absoluto, se
instilaron bajo nitrógeno 20,6 g. de éster α -fenilacetoacé-
tico, subiendo la temperatura de la mezcla de reacción a 55°C.
Después de un calentamiento de la solución de reacción con -
reflujo, se cristalizó el producto de reacción con el enfria-
miento de la mezcla de reacción. Se lavaron con éter los cris-
tales aislados por filtración a succión y se los recristali-
zaron en una mezcla de etanol/dimetilformamida.

P.f. = 214 - 216°C; rendimiento: 26 g. (75 % de la
teoría).

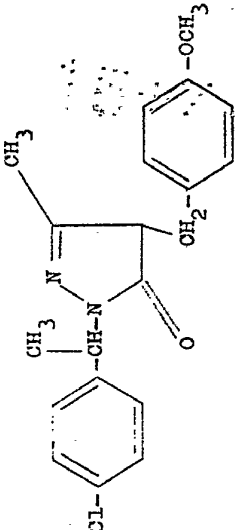
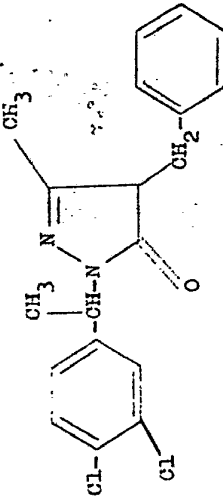
Ejemplo 13



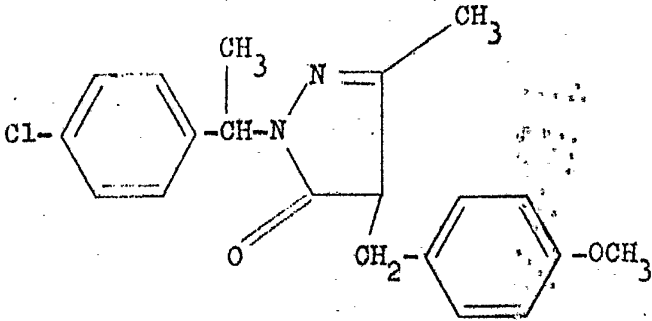
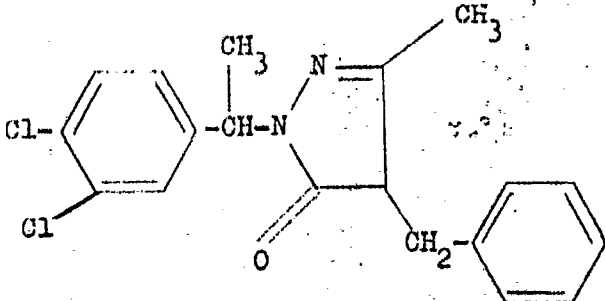
A una solución de 15 g. de α -metil-4-metilbencil-
hidracina en 30 ml. de etanol absoluto se agregaron bajo una
atmósfera de gas inerte 31 g. de éster α -(4-metoxibencil)-
-acetoacético, subiendo la temperatura de la mezcla de reac-
ción a 60°C. Después de un calentamiento durante 2 horas con
reflujo y después de un reposo durante la noche, se cristali-
zó el producto de reacción que se recristalizó en una mezcla
de etanol y de un poco de dimetilformamida.

P.f. = 146 - 147°C; rendimiento: 20 g. (60 % de la
teoría).

Analogamente al ejemplo 13 obtuvieron:

No.	fórmula estructural	recristalización en	rendimiento % de la teoría	P.f. °C
14	 <chem>Cc1nc(C(=O)c2ccc(OC)cc2)c(C)c1-c3ccc(Cl)cc3</chem>	etanol	64	172 - 174
15	 <chem>Cc1nc(C(=O)Cc2ccccc2)c(C)c1-c3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>	dimetilformamida/ etanol	73	175 - 177

Analogamente al ejemplo 13 obtuvieron:

No.	fórmula estructural	recrista
14		
15		dimeti etanol

recristalización en rendimiento % de la teoría P.f. °C

etanol

64

172 - 174

·OCH₃

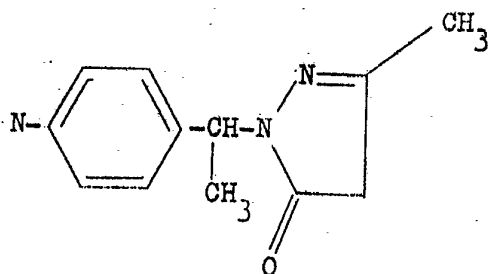
dimetilformamida/

etanol

73

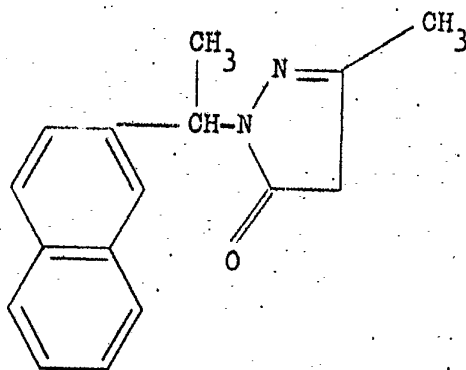
175 - 177

Ejemplo 16.



5 Este compuesto es obtenido a partir de éster acetomástico y de α -piridil-(4)-etilhidracina. Recristalización en etanol. P.f. = 146 - 148°C; rendimiento: 42 % de la teoría.

Ejemplo 17



Este compuesto fue obtenido a partir de α -naftil-

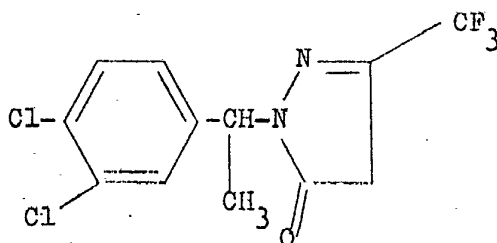
(2)-etilhidracina y de éster acetoacético, recristalizado en etanol.

P.f. = 145 - 147°C; rendimiento: 35 % de la teoría.

5

Ejemplo 18.

10



15

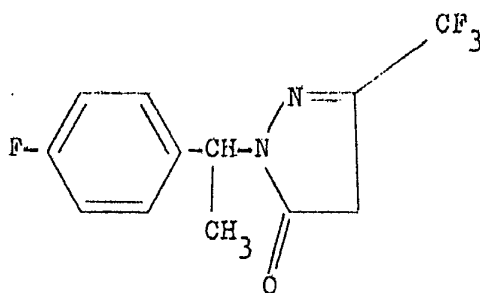
Este compuesto fue obtenido a partir de éster etílico de ácido trifluoroacético y de α -metil-3,4-diclorobencilhidracina, recristalizado en éter/etanol.

P.f. = 203 - 205°C; rendimiento: 23 % de la teoría.

20

Ejemplo 19

25



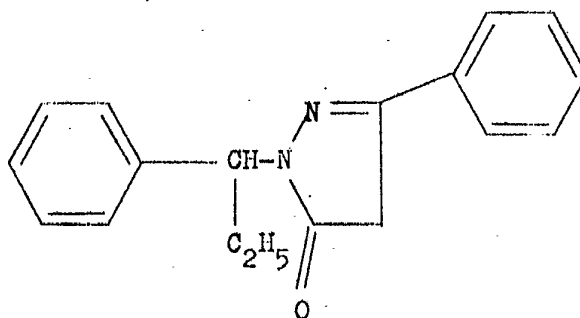
30

Este compuesto fue obtenido a partir de éster etílico de ácido trifluoroacético y de α -metil-4-fluorobencilhidracina, Purificado por precipitación de éter con éter de petróleo.

P.f. = 168 - 170°C; rendimiento: 32 % de la teoría.

Ejemplo 20.

5



10

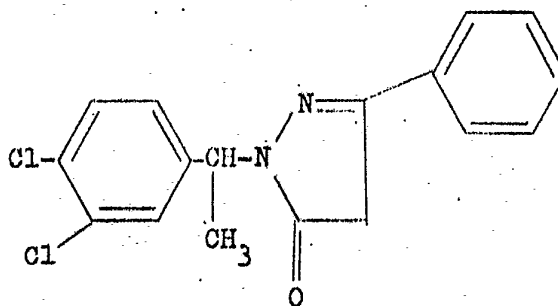
Este compuesto fue obtenido a partir de éster benzoylacético y de α -metilbenzilhidracina. Recristalización en dimetilformamida.

P.f. = 170 - 172°C; rendimiento: 78 % de la teoría.

15

Ejemplo 21.

20



25

Este compuesto fue obtenido a partir de éster benzoylacético y de α -metil-3,4-diclorobenzilhidracina, recristalizado en dimetilformamida.

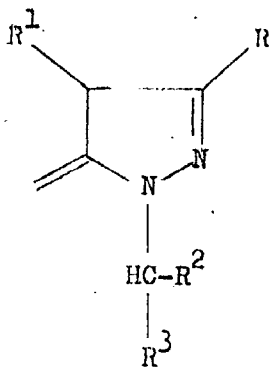
P.f. = 155 - 157°C; rendimiento: 86 % de la teoría.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

=====

1ª.- Procedimiento para la producción de pirazolas-(5) 1-sustituídas, de fórmula general I:



10 en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenilo, fenilo ó trifluormetilo, R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo ó arilo eventualmente sustituido, R² es alquilo, R³ es
15 un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales ó distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo y alcoxi, ó que contiene

5 un solo radical alquilamino, trifluormetoxi, nitro, ciano, -
carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), en el ca
so dado, conjuntamente con 1 ó 2 sustituyentes del grupo con
sistente en alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno ó trifluor-
metilo, formando eventualmente dos sustituyentes en el radi-
cal arilo uno con otro un anillo isocíclico ó heterocíclico
ramificado ó no ramificado saturado ó insaturado de 5 a 7 -
miembros que a su vez puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno
ó de azufre, ó bien R^3 representa un radical naftilo ó un ra
dical piridilo, caracterizado porque:

10

hidracinas de fórmula VI



15

en la cual R^2 y R^3 tienen los significados arriba definidos,
se hacen reaccionar con derivados de ácido acético de fórmu-
la VII

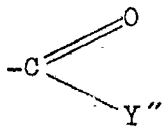
20



25

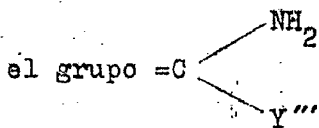
que eventualmente se presentan en distintas formas tautóme-
ras y en cuyas fórmulas, R^1 tiene el significado arriba in-
dicado, X representa un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, -
amino ó alquilamino, Y es hidrógeno e Y' es nitrilo ó el gru
po:

30



, en cuyo último grupo Y'' es un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo, un radical alquilo, un radical fenilo ó un radical trifluorometilo ó Y e Y' juntas representan -

5



el grupo =C, representando Y''' un radical alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilmercapto ó aralquilmercapto ó el grupo amino, a temperaturas entre 10 y 200°C, eventualmente en presencia de disolventes y de catalizadores básicos ó ácidos, tales como hidróxidos y carbonatos de álcalis y de metales alcalinotérreos, respectivamente tales como ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico ó ácidos sulfónicos.

10

15

2.- Procedimiento para la producción de pirazolo-
nas-(5) 1-sustituidas, tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

20

15 de Mayo de 1976

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ ACEBS Y MODET
p. Firmador L. Gasia Fernández

