



**PATENTE DE INVENCION**

| (10) PRIORIDADES<br>(a) NUMEROS | (11) FECHA               | (12) PAIS             |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| P 23 19 279.2                   | 17 de abril de 1.973     | Rep. Federal Alemana. |
| P 23 63 138.1                   | 19 de diciembre de 1.973 | " " "                 |

| (13) FECHA DE PUBLICACION | (14) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (15) PATENTE DE LA QUE SE DERIVA |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                           | C 07 D 231/18 // A 61 K 31/41    |                                  |

(16) TITULO DE LA INVENCION  
**Procedimiento para la producción de pirazolonas-(5)**

(17) SOLICITANTE (1)  
**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana.**

(18) COMERCIO DE REPRESENTACION  
**Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.**

(19) INVENTOR (2)

(20) ABOGADO

(21) REPRESENTANTE  
**GOMEZ-ACEBO**

**POOR  
QUALITY**

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 871-Sp.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PIRAZOLONAS-(5)

---

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

---

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas pirazolonas-(5), útiles como medicamentos, particularmente diuréticos y antihipertensivos. Además, los compuestos obtenidos según la invención muestran un efecto antitrombótico.

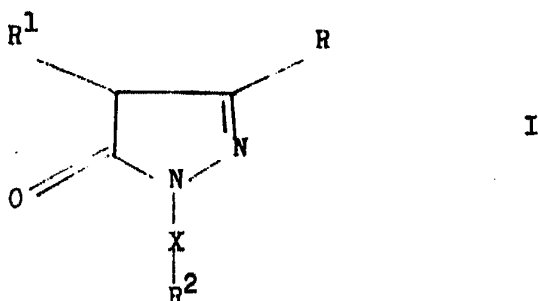
5.

5. Ya se ha dado a conocer que derivados similares de pirazolona-(4) fueron empleados como agentes de copulación de colores para la fotografía en colores [A. Weissberger et al., J. Amer. Chem. Soc. 64, 2133 (1942)], respectivamente como productos intermedios para la producción de agentes de copulación de colores (Patente británica No. 529.919, Patentes norteamericanas Nos. 2.367.523, 2.376.380, 2.511.231, 2.600.788, 2.619.419 y 2.672.417).

10. Además se dió a conocer el empleo de derivados de pirazolona como antipiréticos, analgéticos y antiflogísticos [Compárese: G. Ehrhart y H. Ruschig, "Arzneimittel", Tomo 1, S. 148 (1972)].

Pero su aplicación como diuréticos y antihipertensivos es nueva y aún no se ha dado a conocer.

15. Se ha encontrado que las nuevas pirazolonas-(5) de fórmula I



20. en la que R es un átomo de hidrógeno o el grupo amino; R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenoilo, arilo o aralquilo; X es un grupo etileno -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, en el cual cada vez un átomo de hidrógeno, en los dos átomos de carbono, puede estar substituido por un grupo alquilo y pudiendo el grupo etileno eventualmente substituido estar conectado con R<sup>2</sup> por vía de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; o

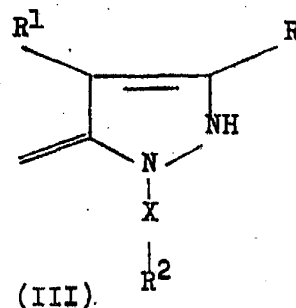
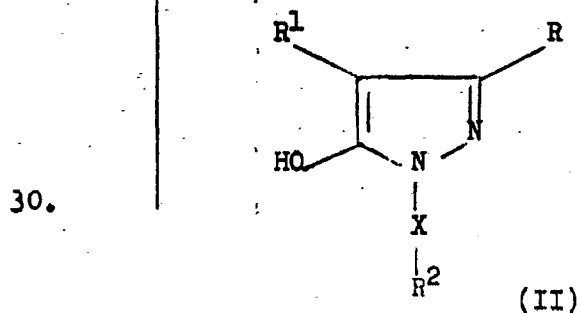
25.

30. es el grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, en el cual, en cada átomo de carbono,

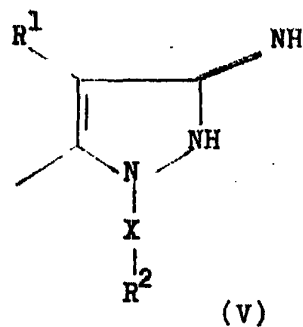
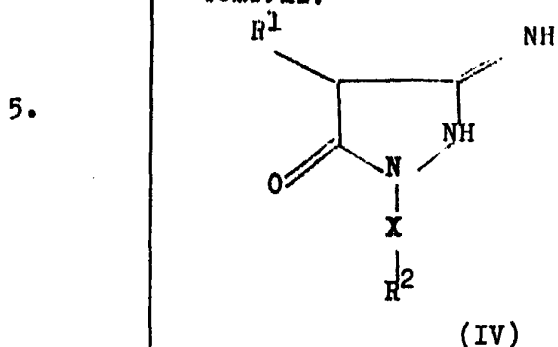
5. puede estar un grupo alquilo y el grupo metileno eventualmen-  
te sustituido puede estar ligado al átomo N<sup>1</sup> del heterocí-  
clo; o un grupo metileno no sustituido, bajo la limitación  
de que siendo R = amino, R<sup>1</sup> deja de representar hidrógeno; y  
R<sup>2</sup> es un radical arilo no sustituido o sustituido que contie-  
ne de 1 a 2 sustituyentes, iguales o distintos, del grupo  
consistente en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquenilo  
y alcoxi, o un radical alquilamino, ciano, trifluorometoxi,  
nitro, carbonamido, sulfonamido o SO<sub>n</sub>-alquilo (n= 0 a 2); en  
10. el caso dado, conjuntamente con 1 ó 2 sustituyentes del  
grupo consistente en alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno y  
trifluorometilo, formando eventualmente dos sustituyentes en  
el radical arilo uno con otro un anillo isocíclico o hetero-  
cíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de  
15. 5 a 7 miembros capaz de contener 1 a 2 átomos de oxígeno o  
de azufre; como tales o en forma de sus sales, muestran fuer-  
tes propiedades diuréticas, saluréticas, antihipertensivas  
y antitrombóticas.

20. Si X en la fórmula I contiene un átomo de carbono  
asimétrico, naturalmente el racemato puede ser desdoblado en  
los antípodas y los antípodas pueden ser administrados como  
tales o en forma de sus sales.

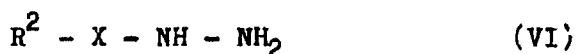
25. Los compuestos según la invención, además de estar  
en la forma representada por la fórmula I, pueden existir tam-  
bién en una de las siguientes formas tautómeras o como mez-  
clas de tales formas tautómeras:



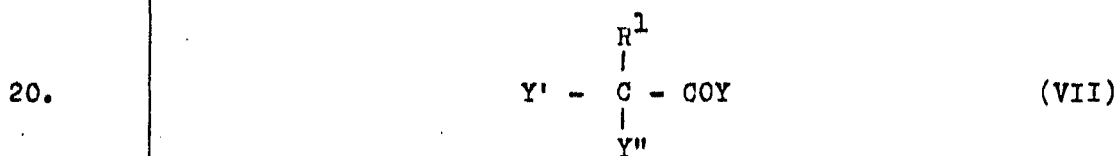
Específicamente los derivados de 3-amino-pirazolona-  
(5), pueden presentarse además en las siguientes formas tau-  
tómeras:



10. Además, se ha encontrado que se obtienen las pira-  
zolonas-(5) de la fórmula I, si hidracinas de fórmula VI



15. en la cual  $R^2$  y X tienen los significados arriba definidos,  
se hacen reaccionar con derivados de ácido acético de fór-  
mula VII



25. en la cual  $R^1$  tiene el significado arriba indicado, Y re-  
presenta un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o al-  
quilamino,  $Y'$  es hidrógeno y  $Y''$  es nitrilo o el grupo  $\begin{array}{c} O \\ // \\ -C \\ \backslash \\ H \end{array}$   
o  $Y'$  e  $Y''$  juntos representan el grupo  $\begin{array}{c} NH_2 \\ // \\ -C \\ \backslash \\ Y''' \end{array}$ , significan-  
do  $Y'''$  un radical alcoxi, ariloxi, alquilmercapto o aralquil-  
mercapto o el grupo amino, eventualmente en presencia de di-  
solventes inertes y de catalizadores básicos o ácidos, ta-  
les como hidróxidos y carbonatos de álcalis y metales alcali-

30.

linotérreos, respectivamente tales como ácidos halogenhidricos, ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 10° y 200°C.

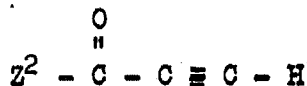
5. La preparación de los antípodos ópticos de los compuestos según la invención, es efectuada.

Según métodos conocidos de la literatura (compárese por ejemplo Houben Weyl, IV/2, páginas 599 y siguientes) por acción recíproca de los compuestos según la invención con un medio quiral, preferiblemente por reacción del compuesto

10. según la invención con el derivado de un ácido ópticamente activo, tal como por ejemplo ácido alcanfor-sulfónico, ácido bromo-alcanfor-sulfónico o ácido quínico, o una base ópticamente activa, tal como por ejemplo brucina, morfina o estricnina, a formar una mezola de productos de reacción diastereó-

15. meros que pueden ser separados mediante métodos físico-químicos, tales como por ejemplo el fraccionamiento, y preparados en condición pura y subsiguientemente vuelven a ser descompuestos en sus componentes, o por reacción de las hidracinas ópticamente puras de la fórmula VI que pueden ser produ-

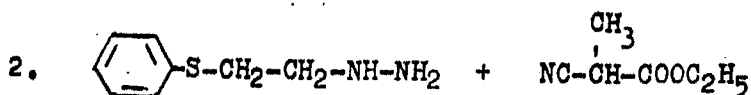
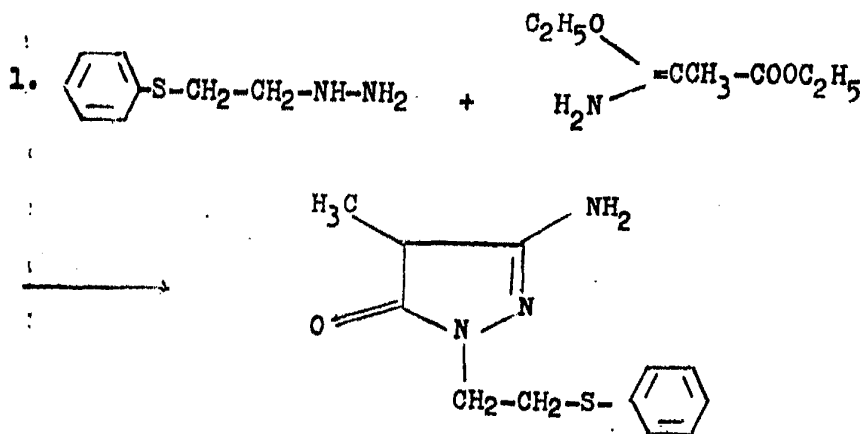
20. cidas según métodos conocidos de la literatura, con derivados de ácido acético de la fórmula VII, o por reacción de las hidracinas ópticamente puras de la fórmula VI con derivados de ácido acetilcarboxílico de la fórmula



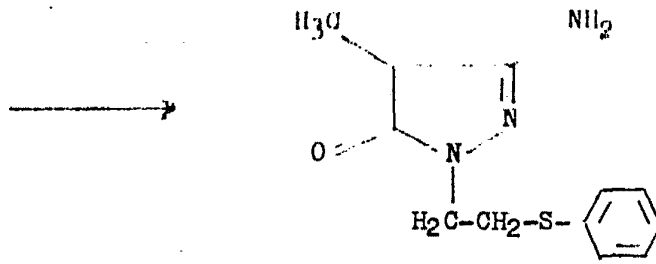
25. Sorprendentemente, las pirazolonas-(5) según la invención muestran un fuerte efecto diurético, salurético

5. y antihipertensivo y antitrombótico. De los derivados de pirazolona-(5) conocidos del estado de la técnica, efectos diurético, salurético y antihipertensivo aún no se dieron a conocer, de modo que los compuestos según la invención, en cuanto a estos efectos farmacéuticos específicos se refiere, representan una nueva clase de sustancias y han de ser considerados un enriquecimiento de la farmacéutica.

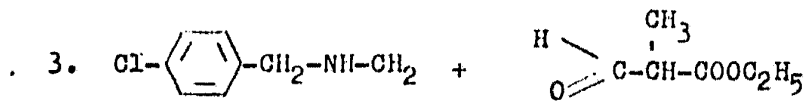
10. Según el tipo de las sustancias de partida empleadas, la síntesis de los nuevos compuestos puede ser representada por los siguientes esquemas de fórmulas, y habiéndose dejado de representar las posibles etapas intermedias eventualmente aislables del desarrollo de las reacciones:



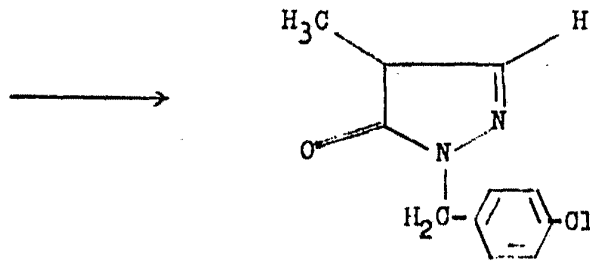
5.



10.

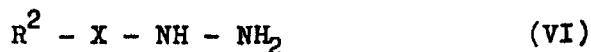


15.



De acuerdo con 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, X es un grupo etileno  $-CH_2-CH_2-$ , en el cual cada vez un átomo de hidrógeno en los dos átomos de carbono puede estar substituido por un grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono, particularmente con hasta 2 átomos de carbono, pudiendo el grupo etileno eventualmente substituido estar conectado con  $R^2$  por vía de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es el grupo  $-CH_2-OH-CH-$ , en el

20.

cual en cada átomo de carbono un átomo de hidrógeno puede estar substituido por un grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono, particularmente con hasta 2 átomos de carbono y pudiendo el átomo de nitrógeno de la hidracina estar ligado al grupo metileno eventualmente substituido, o es un grupo metileno no substituido, bajo la limitación de que, especialmente en el caso de que R en la fórmula I representa un grupo amino,  $R^1$  no debe ser un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  es

25.

preferiblemente un radical fenilo o naftilo, particularmente un radical fenilo que puede estar substituido por 1 a 2 radicales alquilo o alquenilo lineales o ramificado con hasta 8 átomos de carbono, particularmente por 1 a 2 radicales alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o preferiblemente por 1 a

30.

5. 2 radicales alcoxi con hasta 6 átomos de carbono o por un radical cicloalquilo o cicloalqueno con 5 a 7 átomos de carbono o por 1 a 2 átomos de halógeno, tales como fluor, cloro o bromo, o por 1 a 2 radicales trifluormetilo o por un grupo trifluormetoxi, nitro o ciano o por un grupo dialquilamino, carbonamido o sulfonamido cuyo átomo de nitrógeno puede estar substituido por 1 o 2 grupos lineales o ramificados cada uno con 1 a 4 átomos de carbono, y pudiendo los premencionados grupos alquilo conjuntamente con el átomo de nitrógeno formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional, o por un grupo  $SO_n$ -alquilo, siendo  $n = 0$  a 2, preferiblemente 0 ó 2 y siendo el radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y formando 2 substituyentes en el anillo fenilo o naftilo uno con otro un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros capaz de contener un átomo de azufre o 1 a 2 átomos de oxígeno.

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

Como ejemplos sean mencionadas:

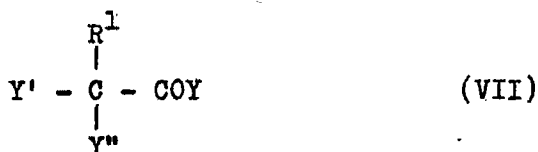
25. 3-clorobencilhidracina, 3-bromobencilhidracina,  
4-clorobencilhidracina, 4-bromobencilhidracina,  
3,4-diclorobencilhidracina, 3,4-dibromobencilhidracina,  
4-cloro-3-bromobencilhidracina, 4-bromo-3-clorobencilhidracina  
4-metilbencilhidracina, 3-metilbencilhidracina,  
30. 3-etilbencilhidracina, 4-trifluormetilbencilhidracina,

- 4-metil-3-clorobencilhidracina, 3-metil-4-clorobencilhidracina  
4-metil-3-trifluormetilbencilhidracina,  
4-trifluormetil-3-clorobencilhidracina,  
4-cloro-3-trifluormetilbencilhidracina,  
5. 4-sulfonamido-bencilhidracina,  
3-sulfonamido-4-clorobencilhidracina,  
4-metoxibencilhidracina,  
5-hidracinometilindano,  
2-hidracinometilnaftaleno,  
10. 2-hidracinometil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno,  
1-fenil-3-hidracino-propeno-(1),  
2-fenil-4-hidracino-buteno-(2),  
1-fenil-2-hidracinometil-propeno-(1),  
1-fenil-3-hidracino-buteno-(1),  
15.  $\beta$ -feniletil-hidracina,  
 $\beta$ -(3-clorofenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(3-bromofenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(4-clorofenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(4-bromofenil)-etilhidracina,  
20.  $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(4-bromo-3-clorofenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(4-metilfenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(4-trifluormetilfenil)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenil)-etilhidracina,  
25.  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etil-hidracina,  
 $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenil)-etil-hidracina,  
 $\alpha$ -etil- $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etil-hidracina,  
 $\alpha$ -n-propil- $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etil-hidracina,  
 $\beta$ -metil- $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etil-hidracina,  
30.  $\beta$ -metil- $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenil)-etil-hidracina,

5.  $\Delta^{\beta}$ -propil- $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etil]-hidracina,  
 $\beta$ -fenoxietilhidracina,  
 $\beta$ -(3-clorofenoxi)-etilhidracina,  
 $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenoxi)-etilhidracina,  
 $\Delta^{\beta}$ -metil- $\beta$ -(3,5-diclorofenoxi)-etil]-hidracina,  
 $\Delta^{\alpha}$ -etil- $\beta$ -fenoxi)-etil]-hidracina,  
 $\beta$ -fenilmercaptoetilhidracina.

En la fórmula VII

10.



15.

$R^1$  es preferiblemente hidrógeno, un radical alquilo alqueni-  
lo con hasta 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo  
eventualmente substituido por un grupo alcoxi con 1 a 2  
átomos de carbono, Y es hidróxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6  
átomos de carbono, particularmente un grupo alcoxi ramifica-  
do con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo benciloxi, amino,  
alquilamino o dialquilamino cada uno con 1 a 4 átomos de car-

20.

bono por grupo alquilo, Y' es hidrógeno e Y'' es nitrilo o, de  
preferencia, el grupo  $-C \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{=} \\ \text{O} \end{array}$  ó Y' e Y'' juntos son el grupo  
 $=C \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{=} \\ \text{Y}'' \end{array}$ , significando Y'' un radical alcoxi o alquilmercap-  
to cada uno con 1 a 6 átomos de carbono en el grupo alquilo,  
o un radical benciloxi, fenoxi o bencilmercapto o un grupo  
amino.

25.

Los derivados de ácido acético de la fórmula VII  
empleados como sustancias de partida, son conocidos de la  
literatura o pueden ser producidos según procedimientos co-  
nocidos (compárese: Org. Synth., Coll I, 249; Org. Synth, 41,  
50; Cope, J.Amer.Chem. Soc. 67, 1047 (1945); C.C. Steele,

30.

J. Amer. Chem. Soc. 53, 286 (1931); A.H. Cook, J. Chem. Soc. (London) 1949, 3224).

Como ejemplos sean mencionados:

5. Ester metílico de ácido cianoacético,  
éster etílico de ácido cianoacético,  
éster propílico de ácido cianoacético,  
éster isopropílico de ácido cianoacético,  
éster n-butílico de ácido cianoacético, (compárese: Org. Synth. 41, pág. 5)
10. éster isobutílico de ácido cianoacético,  
éster ter-butílico de ácido cianoacético,  
éster hexílico de ácido cianoacético,  
éster bencílico de ácido cianoacético,  
amida de ácido cianoacético,  
metilamida de ácido cianoacético,
15. dietilamida de ácido cianoacético,  
butilamida de ácido cianoacético,  
éster metílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster etílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster propílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,
20. éster isopropílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster n-butílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster isobutílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster ter-butílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
éster hexílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,
25. éster bencílico de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
amida de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
metilamida de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
dietilamida de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,  
butilamida de ácido  $\alpha$ -cianopropiónico,
30. éster etílico de ácido  $\alpha$ -cianobutírico,

- éster ter-butílico de ácido  $\alpha$ -cianobutírico,  
diethylamida de ácido  $\alpha$ -cianobutírico,  
éster etílico de ácido  $\alpha$ -ciano- $\beta$ -fenilpropiónico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metoxiacrílico,  
5. éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,  
éster butílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -butoxiacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -fenoxiacrílico,  
éster bencílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -benciloxiacrílico,  
amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,  
10. diethylamida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptoacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -bencilmercaptoacrílico,  
amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptoacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta, \beta$ -diaminoacrílico,  
15. amida de ácido  $\beta, \beta$ -diaminoacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metoximetacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoximetacrílico,  
éster butílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -butoximetacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -benciloximetacrílico,  
20. éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -fenoximetacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptometacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -bencilmercaptometacrílico,  
amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoximetacrílico,  
diethylamida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoximetacrílico,  
25. amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercaptometacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta, \beta$ -diaminometacrílico,  
amida de ácido  $\beta, \beta$ -diaminometacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi- $\alpha$ -etilacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -metilmercapto- $\alpha$ -etilacrí-  
30. lico,

- amida de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi- $\alpha$ -etilaacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\alpha$ -etoxi- $\alpha$ -fenilacrílico,  
éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi- $\alpha$ -benoilaacrílico,  
éster etílico de ácido  $\alpha$ -formilacético,  
5. éster etílico de ácido  $\alpha$ -formilpropiónico,  
éster etílico de ácido  $\alpha$ -ciano- $\beta$ -fenilpropiónico y  
éster etílico de ácido  $\alpha$ -cianofenilacético.

- Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes y, en cuanto sean miscibles con agua, eventualmente diluidos con agua. A éstos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, éter monometílico de glicol, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, trimida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como sulfolán, y bases, tales como piridina, picolina, colidina, butidina y quinolina.  
10.  
15.  
20.

- Como agentes básicos de condensación entran en consideración bases inorgánicas y orgánicas. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos de álcali, tales como hidróxido de sodio, carbonato de potasio y alcoholatos, tales como alcoholato de sodio y alcoholato de potasio.  
25.

- Como catalizadores ácidos entran en consideración ácidos inorgánicos y orgánicos. A estos pertenecen preferiblemente ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, tales como ácido toluensulfónico y ácido trifluormetilsulfónico.  
30.

Las temperaturas 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, pero se puede trabajar también en recipientes cerrados a una presión elevada.

5.

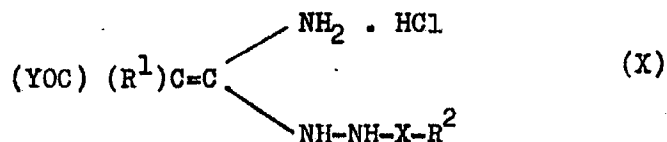
En la realización del procedimiento según la invención conforme al esquema de reacción ( 1), se hacen reaccionar 1 mol de la hidracina VI y 1 mol del derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico VII ( $Y'$  e  $Y''$  juntos representan  $=C \begin{matrix} \nearrow NH_2 \\ \searrow Y'' \end{matrix}$ ), pudiendo partirse tanto del derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico en forma libre, como también de sus sales de adición de ácidos. En el último caso, se agrega convenientemente un mol de una base para librar el derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico. Si se trabaja con la hidracina y el derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico en forma libre es conveniente la adición de 1 a 10% de un catalizador ácido. Puede procederse también de tal manera que se agrega una cantidad correspondientemente menor de una base para la neutralización de la sal del derivado de la sal del derivado de ácido  $\beta$ -aminoacrílico a la mezcla de reacción. En el caso de emplearse la sal de adición de ácido, la reacción es realizable también de tal manera que se aislan las amidrazonas primeramente formadas de la fórmula X

10.

15.

20.

25.



30.

y éstas entonces se hidrolizan en una segunda etapa de reacción ya sea térmicamente o sea por la acción de un agente bá-

uico de condensación a formar los compuestos a obtener según la invención. Es ventajosa, sin embargo, la síntesis de una sola etapa.

5. En la realización del procedimiento según la invención conforme al esquema de reacción ( 2 ), por 1 mol de la hidracina VI se aplican 1 mol del derivado de ácido ciano acético VII ( Y' = H, Y'' = nitrilo ) y 1 a 3 moles, preferiblemente 2 moles del agente básico de condensación. Los compuestos según la invención, con este modo operativo, se presentan en forma de sus sales y pueden ser librados por tratamiento con cantidades equivalentes de un ácido diluido.

10. Pueden ser purificados fácilmente por recristalización en un disolvente apropiado o por disolución con lejía diluida de sosa cáustica, por filtración en presencia de carbón animal y reprecipitación por ácidos diluidos.

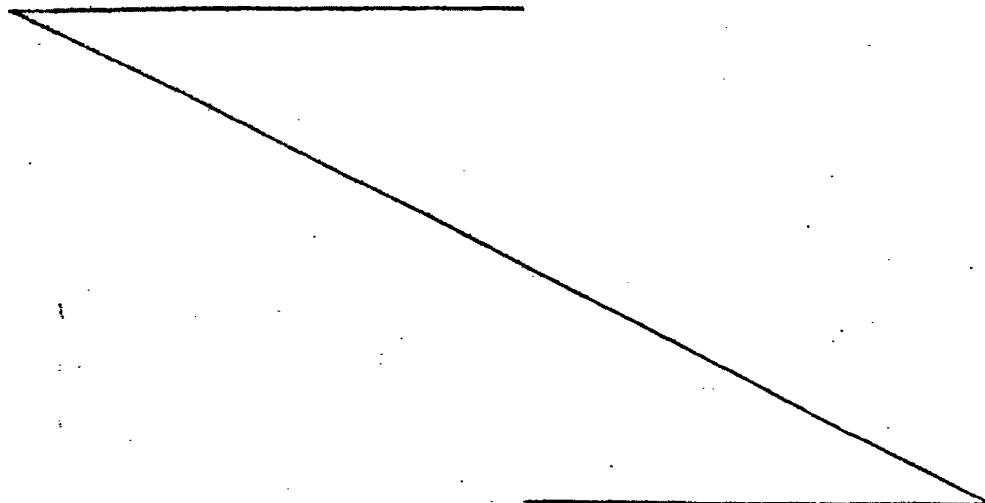
15. En el caso de la realización del procedimiento según la invención conforme al esquema de reacción ( 3 ), se hace reaccionar 1 mol del derivado de hidracina VI con 1 mol del derivado de ácido  $\alpha$ -formilcarboxílico VII ( Y' = H, Y'' =  $\begin{matrix} & O \\ & \nearrow \\ -C & \\ & \searrow \\ & H \end{matrix}$  ) en un diluyente apropiado, agitando la mezcla de reacción, una vez terminada la reacción exotérmica inicial, preferiblemente durante dos horas a una temperatura elevada. Los compuestos formados según la invención que en la mayoría de los casos se presentan en estado cristalino, pueden ser purificados fácilmente por recristalización en un disolvente apropiado.

20.

25.

Las cantidades indicadas en el procedimiento de la invención, naturalmente pueden ser ligeramente variadas.

- Además de los compuestos a que se refieren los ejemplos de preparación, sean citados todavía los siguientes:
5. 1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
1-( $\beta$ -metilfenilmercapto)-etil)-pirazolona-(5),  
1-( $\beta$ -feniletal)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),
10. 4-metil-1-( $\beta$ -(3-clorofenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\beta$ -(3-metilfenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\beta$ -(3,4-diclorofenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\beta$ -(3,5-diclorofenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\beta$ -(3-trifluormetoxifenoxi)-etil)-pirazolona-(5),
15. 4-metil-1-( $\beta$ -(3-etilfenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-etil-1-(3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
4-etil-1-( $\beta$ -(3-clorofenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
4-etil-1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
4-fenil-1-(3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),



- 4-etil-1-( $\beta$ -(3-clorofenoxi)-etil-pirazolona-(5),  
4-etil-1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
4-fenil-1-(3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
4-fenil-1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
4-fenil-1-( $\gamma$ -(3-clorofenoxi)-etil-pirazolona-(5),  
5. 4-bencil-1-(3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
4-bencil-1-(4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
4-bencil-1-( $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\gamma$ -(3-clorofenil)-alil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\alpha$ -metil- $\gamma$ -fenilalil)-pirazolona-(5),  
10. 3-amino-1-( $\gamma$ -(3,4-diclorofenil)-alil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -metil- $\gamma$ -fenil)-alil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-(3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -(2-metilfenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -(2-clorofenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
15. 3-amino-1-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenoxi)-etil)-pirazolo-  
na-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -metil- $\beta$ -(4-ciclohexilfenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-(2-itrofenoxi)-etil-pirazolona-(5),  
20. 3-amino-1-( $\beta$ -etil- $\beta$ -(4-isopropilfenoxi)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -(naftil-(2)-oxi)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -metil- $\beta$ -(4-metilfenilmercapto)-etil)-pirazolo-  
na-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -naftil-(2)-mercapto)-etil)-pirazolona-(5),  
25. 3-amino-1-( $\beta$ -(naftil-(2)-mercapto)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -(3,4-trimetilenfenil)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\beta$ -(4-clorofenil)-etil)-pirazolona-(5),  
3-amino-1-( $\alpha$ ,  $\beta$ -dimetil- $\beta$ -feniletil)-pirazolona-(5)  
3-amino-1-( $\beta$ -metil- $\beta$ -(3-cloro-4-metilfenil)-etil)-pirazolona-(5)  
30. 3-amino-1-( $\alpha$ -etil- $\beta$ -feniletil)-pirazolona-(5),

- 3-amino-4-metil-1-(3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(3-bromobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-bromobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(3-fluorbencil)-pirazolona-(5),  
5. 3-amino-4-metil-1-(4-fluorbencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-yodobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-cloro-3-brmobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-fluor-3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
10. 3-amino-4-metil-1-(3,4-dibromobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-isopropil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-n-butilbencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-ciclohexilbencil)-pirazolona-(5),  
15. 3-amino-4-metil-1-(4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(3-metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-trifluormetil-3-clorobencil)-pirazolona-(5)  
3-amino-4-metil-1-(4-metil-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5).  
20. 3-amino-4-metil-1-(4-cloro-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5).  
3-amino-4-metil-1-(4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-nitrobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-sulfonamidobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(3-sulfonamido-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
25. 3-amino-4-metil-1-(4-metoxibencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-isopropiloxibencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(4-dimetilaminobencil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-(3,4-trimetilenbencil)-pirazolona-(5),  
30. 3-amino-4-metil-1-(3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -benoil-n-propil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ , $\beta$ -dimetil- $\beta$ -feniletil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-( $\beta$ -metil- $\beta$ -fenoxietil)-pirazolona-(5),  
3-amino-4-metil-1-( $\beta$ -naftil-(2)-oxi)-etil)-pirazolona-(5).

5. Los compuestos según la invención constituyen sustancias aplicables como medicamentos. Administrados oral o parenteralmente producen un fuerte aumento de la secreción de agua y de sales y, por ésto, pueden servir para el tratamiento de estados edematosos e hipertónicos y para la expulsión de sustancias tóxicas. Además, los compuestos pueden ser aplicados en el caso de una falla aguada de los riñones.

10. Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas de la manera conocida en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grageas, píldoras, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el empleo de sustancias de vehículo o disolventes inertes atóxicos farmacéuticamente apropiadas, debiendo los compuestos terapéuticamente activos estar presentes en las formulaciones cada vez en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

15. Las formulaciones son producidas, por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiéndose, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

20. Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden mencionarse:

25. Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como

30.

- 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, sustancias sólidas de vehículo, tales como por ejemplo, minerales naturales molidos (por ejemplo caolín, arcillas, talco, creta), 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 y aniónicos (por ejemplo ésteres de polietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos), agentes dispersantes (por ejemplo lignina, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

La aplicación es efectuada en forma usual, de preferencia, oral o parenteralmente.

- En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de las mencionadas 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 de patata, gelatina o lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para el moldeo y la compresión de las pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, las sustancias activas pueden ser mezcladas todavía con agentes correctivos del sabor o con colorantes.

- Para el caso de la administración parenteral, las sustancias activas pueden ser aplicadas con el empleo de materiales de vehículo líquidos apropiados. Como particularmente ventajoso para la administración parenteral se ha comprobado el hecho de que los compuestos según la invención son capaces de formar sales bien hidrosolubles. Estas sales son obtenidas, si dichos compuestos son reunidos en un disolvente apropiado con la cantidad equimolar de una base inorgánica u orgánica atóxica. Como ejemplos sean mencionadas: lejía de sosa cáustica, lejía de potasa cáustica, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroximetil-metano, glucosamina, N-metilglucosamina. Estas sales pueden ser también de mayor importancia para la administración oral de los compuestos según la invención, gracias a que, según se desea, aceleran o retardan la resorción. Además de las sales ya mencionadas arriba como ejemplos, pueden mencionarse: sales de magnesio, de calcio, de aluminio y de hierro.
- Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar, en la aplicación parenteral, cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, de preferencia, aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg del peso de cuerpo por día para lograr la obtención de resultado eficaces, y en el caso de la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg del peso de cuerpo por día.
- No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la vía de administración, pero también debida a la especie de animal y su reacción individual al medicamento o al tipo de su formulación y al tiempo o intervalo de tiempo que se ha-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

5. de la administración. Así, en pocos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la mínima indicada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el límite superior especificado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir las mismas en varias administraciones individuales sobre el día.

Estas indicaciones valen para la aplicación de los compuestos según la invención tanto en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana.

10. La preparación de formulaciones es explicada en los siguientes ejemplos:

15. a) 200 g de 3-amino-4-metil-1-(3-clorobencil)-pirazolona-(5) son reducidos a polvo, mezclados con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de patatas y, después del humedecimiento con una solución acuosa de gelatina, la mezcla es granulada a través de una criba. Después del secamiento se agregan 60 g de talco y 5 g de sulfato laurílico de sodio y se comprime la mezcla en 10.000 pastillas con un contenido de sustancia activa de 20 mg cada una.

20. b) 20 g de la sal sódica de 3-amino-4-metil-1-(clorobencil)-pirazolona-(5) son disueltos en 1000 ml de propilenglicol y se completa la solución con agua hasta 2000 ml. Esta solución es envasada bajo condiciones asépticas en ampollas estériles de una capacidad de 5 ml y con un contenido de sustancia activa de 20 mg.

25. Para la demostración del efecto diurético y salurético de los compuestos según la invención, éstos fueron administrados a perros. Las eficacias de algunos compuestos se hallan indicadas, a título de ejemplo, en la Tabla I. Los demás compuestos muestran propiedades comparables.

30.

Ensayo de diuresis con perros.

a) Método:

Se trataron perros Beagle hembras.

5. En el día del ensayo, los animales recibieron con la sonda esofágica cada 30 minutos 1 ml/kg de una solución que contenía 0,4 % de NaCl y 0,2% de KCl. Entonces se administró el preparado de ensayo por vía bucal y en la orina se midió la secreción de electrólito por comparación con grupos testigos. Las cantidades de orina fueron calculadas en ml/kg.

10. Del volumen de orina y de la concentración medida del electrólito podía calcularse entonces la secreción en  $\mu$  val/kg. La determinación de sodio y potasio fué efectuada por fotometria de llamas.

b) Resultados:

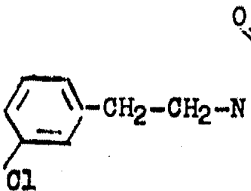
15. Los resultados están representados en la Tabla I. La secreción renal de sodio y de agua fué aumentada considerablemente después de la administración del preparado de ensayo. El efecto dependía de la dosis.

TABLA I

20. Secreción en  $\mu$  eq, respectivamente ml/kg/1 hora.

|         | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | H <sub>2</sub> O |
|---------|-----------------|----------------|------------------|
| testigo | 140             | 152            | 2,0              |

25.

|   |             |     |     |     |
|---|-------------|-----|-----|-----|
|  | 3 mg/kg p o | 326 | 290 | 2,6 |
|---|-------------|-----|-----|-----|

30.

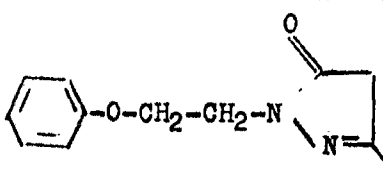
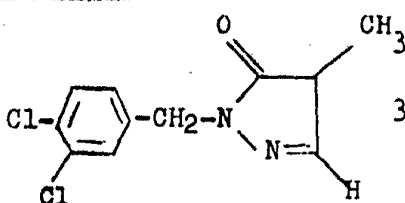
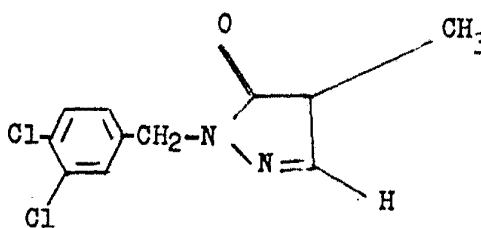
|   |             |      |     |      |
|---|-------------|------|-----|------|
|  | 3 mg/kg p o | 1637 | 218 | 14,9 |
|---|-------------|------|-----|------|

TABLA I (continuación)

| testigo  | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | H <sub>2</sub> O |     |
|--|-----------------|----------------|------------------|-----|
| 5.  | 3 mg/kg p o     | 637            | 319              | 5,7 |

Ejemplos de Preparación

10. Ejemplo 1



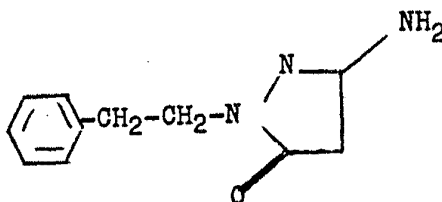
15.

En una solución de 7,5 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -formilpropiónico en 50 ml de etanol se instilaron 10,9 g de 3,4-diclorobencilhidracina. Después de la agitación durante la noche a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recrystalizó el residuo sólido en etanol.

20.

P.f. = 156°C; rendimiento: 9,3 g (64 %).

Ejemplo 2



23,7 g de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico en 150 ml de tetrahidrofurano fueron mezclados, después de la adición de una punta de espátula de ácido p-toluen-sulfónico, bajo nitrógeno con 20,4 g de feniletihidracina.

5.

Se agitó la mezola de reacción durante la noche a 40°C bajo una atmósfera de  $N_2$  y entonces se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo aceitoso en un poco de lejía de sosa cáustica 2-normal. Materiales de partida y productos secundarios eventualmente existentes todavía fueron extraídos con éter de la fase acuosa.

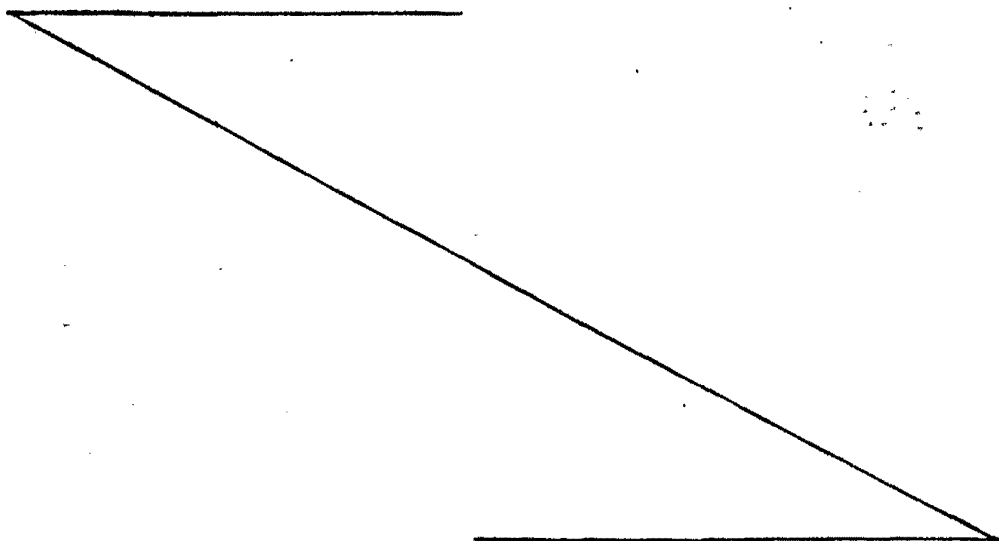
10.

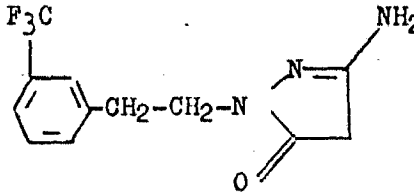
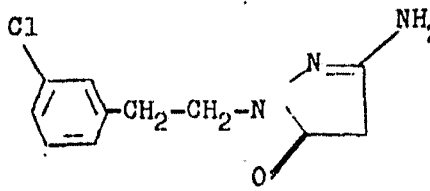
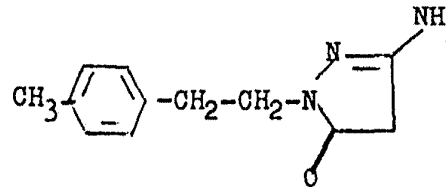
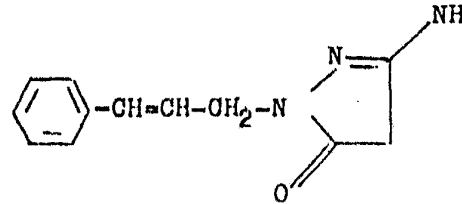
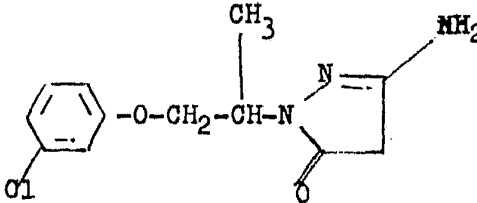
La fase acuosa fué clarificada con carbón, acidificada con ácido acético (pH 5) y bien agitada con cloruro de metileno. De la fase de cloruro de metileno se obtuvo, después del secamiento con sulfato de sodio, con la concentración, el producto de reacción cristalino que se recristalizó en etanol.

15.

P.f. = 162-164°C. Rendimiento: 14 g (42%).

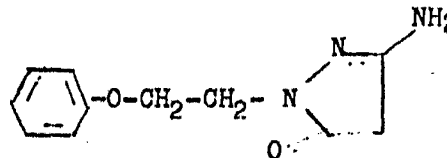
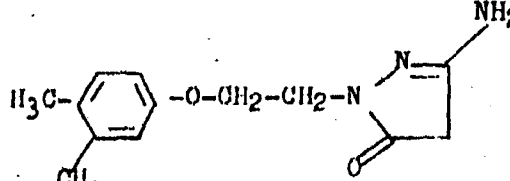
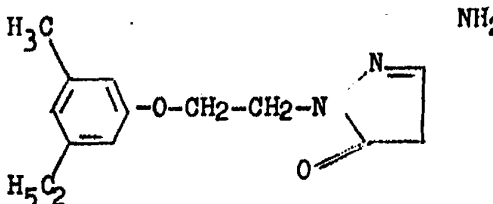
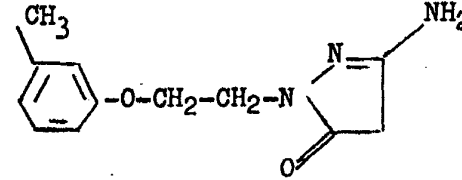
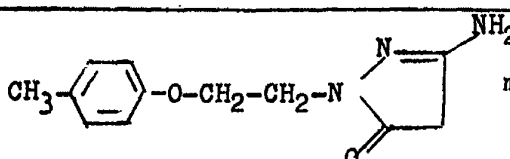
Análogamente al Ejemplo 2 se obtuvieron:

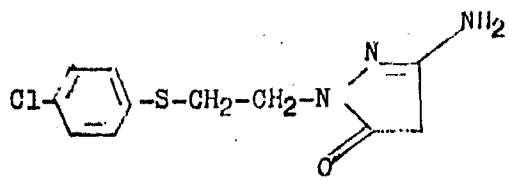
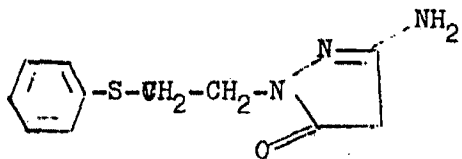


| No.        | fórmula estructural  | reorisa-<br>taliza-<br>ción en | rendim.%<br>de la teo-<br>ría | P.f.<br>°C. |
|------------|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
| 5.<br>3    |                         | etanol                         | 71,5                          | 77-79       |
| 10.<br>4   |                         | etanol                         | 65                            | 126-125     |
| 15.<br>5   |                       | etanol                         | 69                            | 127-129     |
| 20.<br>6   |                      | metanol                        | 48                            | 130-133     |
| 25.<br>30. | <u>Ejemplo 7</u><br> |                                |                               |             |

Una mezcla de 31,8 g de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxiacrílico, de 150 ml de etanol absoluto, de 42 g de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-clorofenoxi)-etilhidracina y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico, fué agitada bajo nitrógeno durante la noche a la temperatura ambiente, y luego se la concentró en vacío. Se frotó el residuo con un poco de éter para iniciar la cristalización, cristalizándose así la substancia sólida en bruto. Se la recrystalizó en metanol. P.f. = 158-160°C; rendimiento: 23 g (43%)

10. Análogamente al Ejemplo 7 se obtuvieron:

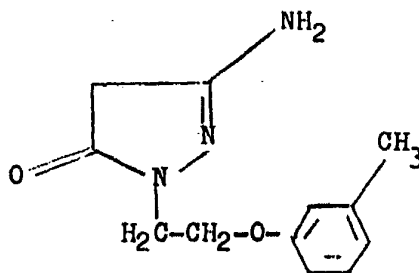
| No.       | fórmula estructural   | recristalización en | rendim. % de la teoría | P.f. °C. |
|-----------|---|---------------------|------------------------|----------|
| 15.<br>8  |   | etanol              | 51                     | 130-132  |
| 20.<br>9  |  | etanol              | 46,5                   | 124-126  |
| 25.<br>10 |  | etanol              | 54                     | 91-93    |
| 25.<br>11 |  | metanol             | 44                     | 124-126  |
| 30.<br>12 |  | metanol             | 61                     | 149-151  |

| No.       | fórmula estructural  | recrista-<br>lización<br>en | rendim.<br>% de la<br>teoría | P.f.<br>°C. |
|-----------|--|-----------------------------|------------------------------|-------------|
| 5.<br>13  |  | metanol                     | 55                           | 115-117     |
| 10.<br>14 |   | etanol                      | 51                           | 100-102     |

Ejemplo 15

(Procedimiento análogo al Ejemplo 11)

15.



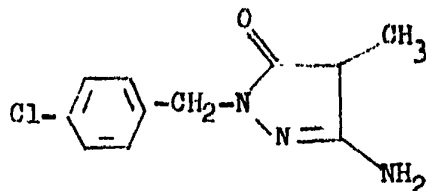
20.

A una solución de 9,2 g de sodio en 200 ml de etanol se agregó a la temperatura ambiente una mezcla de 22,6 g de éster etílico de ácido cianoacético y de 33,2 g de β-(3-metilfenoxi)-etil-hidracina en 100 ml de etanol. Subsiguientemente se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas a 60°C, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recogió el residuo en agua. Después de la extracción con éter, se acidificó la fase acuosa con ácido acético diluido, precipitándose el producto en bruto. Este se recristalizó dos veces en etanol.

30.

P.f. = 124-126°C; rendimientos: 15 g (32%)

Ejemplo 16



10. En una solución de 34,5 g de éster etílico de ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi-metacrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de etanol, se instilaron bajo nitrógeno 31,2 g de p-clorobencilhidracina, subiendo la temperatura de 21° hasta 31°C. Después del reposo durante la noche, por filtración a succión se recogió el producto precipitado y se lo recristalizó en etanol.

15. P.f. = 171°C; rendimiento: 22 g (46%)

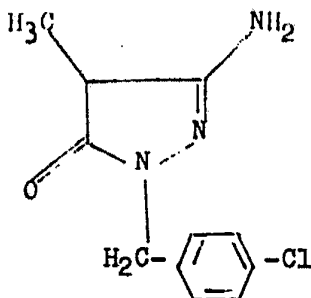
Análogamente al modo operativo descrito en el Ejemplo 16, se prepararon:

| Nº. | fórmula estructural | recristalización en | rendim.% de la técnica | P.f. °C. |
|-----|---------------------|---------------------|------------------------|----------|
| 20. | <p>17</p>           | etanol              | 54                     | 147      |
| 25. | <p>18</p>           | etanol              | 43                     | 120      |
| 30. | <p>19</p>           | etanol              | 40                     | 126      |

Ejemplo 20

(Procedimiento análogo al Ejemplo 16)

5.



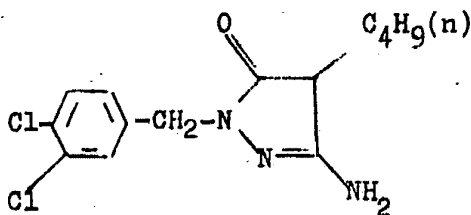
10.

A una solución de 9,2 g de sodio en 200 ml de etanol se agregó a la temperatura ambiente una mezcla de 25,4 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ciano propiónico y de 31,2 g de 4-clorobencilhidracina en 100 ml de etanol. Subsiguientemente se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas a 60°C, se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recogió el residuo en agua. Después de la extracción con éter, se acidificó la fase acuosa con ácido acético diluido y se recristalizó el producto en bruto precipitado dos veces en etanol. P.f. = 172-174°C; rendimiento: 12 g (25%).

15.

20.

Ejemplo 21



25.

30.

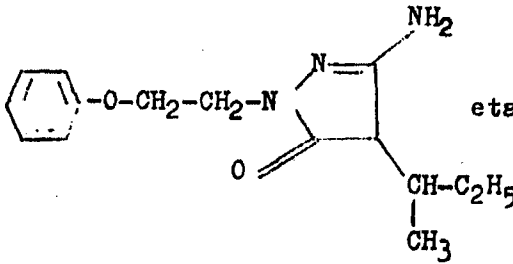
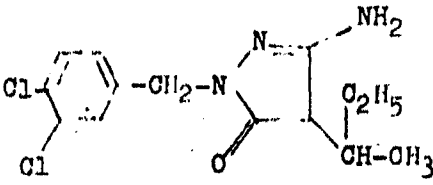
En una solución de 41,1 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -n-butyl- $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi-acrílico y de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de etanol, se instalaron bajo nitrógeno 36,5 g de 3,4-diclorobencilhidracina.

Después de una agitación durante todavía 2 horas, se dejó la mezcla en reposo durante la noche. Se eliminó el disolvente por destilación, se distribuyó el residuo en una mezcla de éter/éter de petróleo (1 : 1), cristalizándose el producto totalmente.

5.

P.f. = 102°C; rendimiento: 22 g (37%).

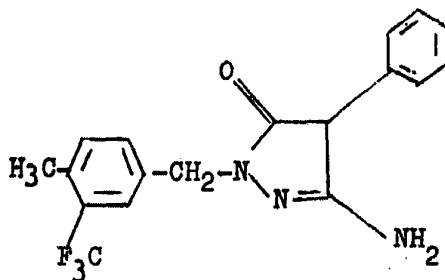
Análogamente al Ejemplo 21 se obtuvieron:

| Nº.       | fórmula estructural   | recristalización en | rendim.% de la teoría | P.f. °C. |
|-----------|---|---------------------|-----------------------|----------|
| 10.<br>22 |  | etanol              | 32                    | 109      |
| 15.<br>23 |  | etanol              | 17                    | 154      |

20.

Ejemplo 24

25.



30.

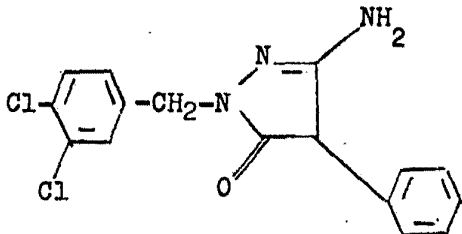
En una solución de 35,3 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -fenil- $\beta$ -amino- $\beta$ -etoxi-acrílico y de 1 g de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de etanol, se instilaron bajo nitrógeno 31,5 g de 3-trifluorometil-4-metilbencilhidracina. Después

de la agitación durante la noche, se eliminó el disolvente por destilación en vacío; se recristalizó el residuo en dimetilformamida.

P.f. = 211°C; rendimiento: 22 g (42%)

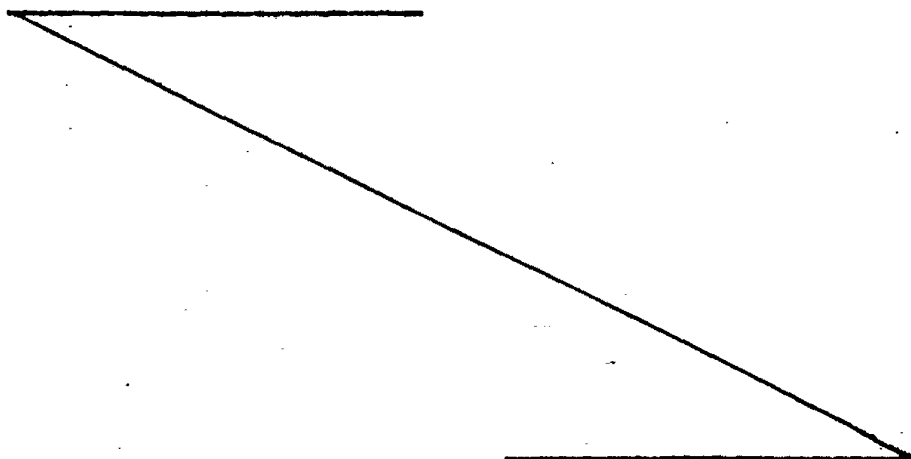
5.

Análogamente al Ejemplo 24 se obtuvo:

| Nº | fórmula estructural   | recristalización en | rendim. % de la teoría | P.f. °C. |
|----|---|---------------------|------------------------|----------|
| 25 |  | etanol              | 40                     | 190      |

10.

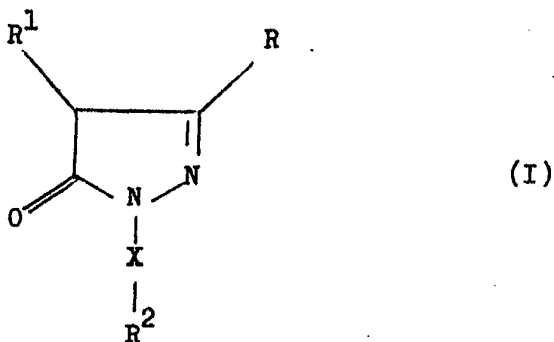
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

5.



10.

15.

20.

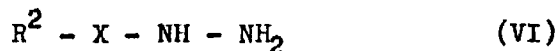
25.

30.

en la que R es un átomo de hidrógeno o el grupo amino; R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquénilo, arilo o aralquilo; X es un grupo etileno -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, en el cual cada vez un átomo de hidrógeno en los dos átomos de carbono puede estar substituido por un grupo alquilo y pudiendo el grupo etileno eventualmente substituido estar conectado con R<sup>2</sup> por vía de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es el grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, en el cual en cada átomo de carbono puede estar un grupo alquilo y el grupo metileno eventualmente substituido puede estar ligado al átomo N<sup>1</sup> del heterociclo, o es un grupo metileno no substituido o substituido que contiene 1 ó 2 substituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquénilo y alcoxi, o un radical alquilamino, ciano, trifluormetoxi, nitro, carbonamido, sulfonamido o SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 a 2), en el caso dado, conjuntamente con 1 ó 2 substituyentes del grupo consistente en alquilo, alquénilo, alcoxi, halógeno y trifluormetilo, formando eventualmente dos substituyentes en el radical arilo uno con otro un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o

no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros capaz de contener 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre; caracterizado porque hidracinas de fórmula VI

5.



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

10.



15.

en la cual  $R^1$  tiene el significado arriba indicado, Y representa un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino,  $Y'$  es hidrógeno y  $Y''$  es nitrilo o el grupo  $-C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$  ó  $Y'$  e  $Y''$  juntos representan el grupo  $-C \begin{array}{l} \nearrow NH_2 \\ \searrow Y''' \end{array}$ , significando  $Y'''$  un radical alcoxi, ariloxi, alquilmercapto o aralquilmercapto o el grupo amino, eventualmente en presencia de

20.

disolventes inertes y de catalizadores básicos o ácidos, tales como hidróxidos y carbonatos de álcalis y metales alcalinotérreos, respectivamente tales como ácidos halogenhídricos, ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 10° y 200°C.

25.

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

129

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 15 de Mayo de 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ ACEBO Y MOJER

Dr. p. Firmado: L. Gesta Fernández

