

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl. C07D//A61K Ref. Le A 15 458-Sp.

*Memoria Descriptiva*

433148

*sobre:*

Procedimiento para preparar derivados de pirazol.

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirazol, útiles como medicamentos, particularmente como diuréticos y antihipertensivos.

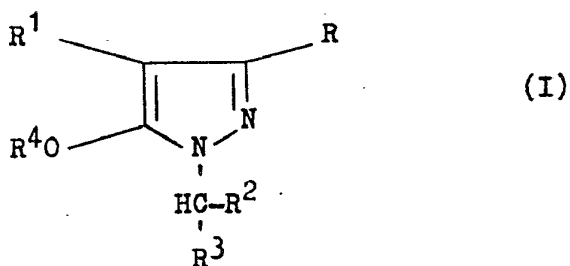
5

Ya se dió a conocer que derivados de pirazol

son utilizados como antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos [compárese: G.Ehrhart y H.Ruschig, "Arzneimittel", Tomo 1, página 148 (1972)].

Su empleo como diuréticos y antihipertensivos, sin embargo, es nuevo y hasta ahora no se dió a conocer.

Se ha encontrado que muestran fuertes propiedades diuréticas, saluréticas, antihipertensivas y antitrombóticas, los pirazoles de fórmula general I



15 en la que R es hidrógeno, trifluormetilo o alquilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo, R<sup>2</sup> es alquilo, R<sup>3</sup> es un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, o que contiene un solo radical alquilamino, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido o SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 a 2), en el caso dado, conjuntamente con 1 ó 2 sustituyentes del grupo consistente en alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno o trifluormetilo, formando eventualmente 2 sustituyentes en el radical arilo conjuntamente un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o lineal saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que a su vez puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre; o un radical naftilo o un radical piridilo, y R<sup>4</sup> es un radical acilo o sulfonilo.

30 Los compuestos contienen un átomo de carbono asimétrico

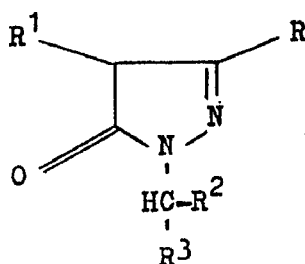
co.

Naturalmente, los racematos pueden administrarse desdoblados en sus antípodas y los antípodas como tales o en forma de sus sales.

5

Además, se ha encontrado que se obtienen los pirazoles de fórmula I, si derivados de pirazolona-(5) de fórmula II

10



15

en la cual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con derivados de ácidos, preferiblemente con derivados de ácido carboxílico o carbónico, de fórmula III



20

25

30

en la que X es un radical saliente, tal como halógeno, o un anillo azol heterocíclico de 5 miembros, o un grupo alquilo ligado al carbono de carbonilo por un átomo de oxígeno o azufre, o un radical fenilo eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos nitro, o un radical aciloxi e Y es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturados o insaturados eventualmente sustituidos por alquilo o halógeno, con un átomo de azufre o de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de nitrógeno, pudiendo el heterociclo estar conectado con el carbono de carbonilo tanto mediante un átomo C de anillo, como también mediante un átomo

N de anillo; o hidrógeno o un radical alquilo, alquiloxi o alquiltio lineal, ramificado o cíclico, cuyos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos eventualmente por halógeno o por un grupo alquilo o arilo eventualmente ligado mediante un átomo de oxígeno o de azufre con la estructura de carbono; o un grupo dialquilamino; o un radical arilo que contiene eventualmente 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, alquilo, trifluormetilo, alcoxi, trifluormetoxi,  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ),  $SO_n$ -trifluormetilo ( $n = 0$  a  $2$ ), nitro, ciano, alcoxicarbonilo, carbonamido o sulfonamido, formando eventualmente dos sustituyentes en el radical arilo conjuntamente un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que a su vez puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre; o preferiblemente con derivados de ácido sulfónico de fórmula IV



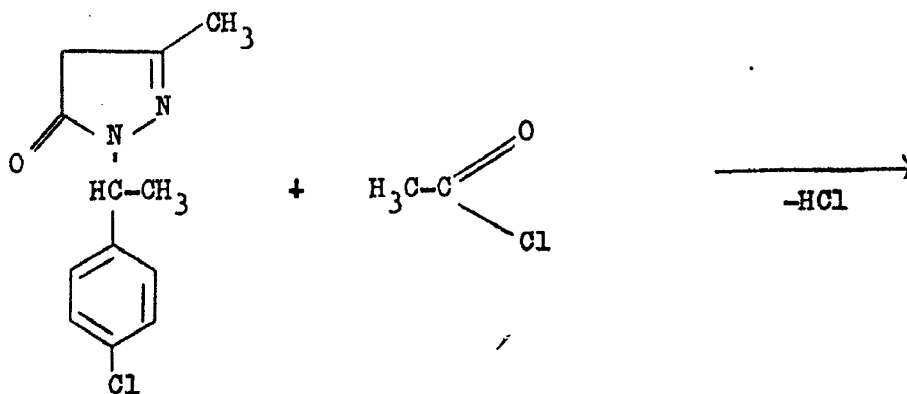
en la que Z es un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico o un radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, alquilo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro o ciano y X' es halógeno; a temperaturas entre  $-20$  y  $+150^\circ C$ , eventualmente en presencia de disolventes inertes y sustancias auxiliares básicas, tales como hidróxidos y carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, o de bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina.

La preparación de los antípodos ópticos de los compuestos según la invención procede según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo Houben-Weyl, IV/2, páginas 509 y siguientes) por acción recíproca de los nuevos compues-

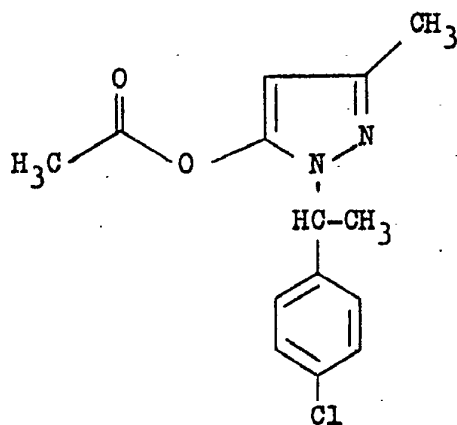
tos con un medio quiral, por ejemplo por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por cromatografía sobre una sustancia quiral de vehículo, o por reacción de los derivados ópticamente puros de pirazolona-(5) de la fórmula II con los correspondientes derivados de ácidos carboxílico, carbónico y sulfónico de las fórmulas III y IV.

Sorprendentemente, los nuevos derivados de pirazol según la invención muestran fuertes efectos diuréticos, saluréticos, antitrombóticos y antihipertensivos. De los derivados de pirazol conocidos del estado de la técnica hasta ahora no se dieron a conocer efectos diuréticos, saluréticos, antitrombóticos y antihipertensivos, de modo que los compuestos producidos según la invención, en lo que atañe a estos efectos farmacéuticos específicos, representan una clase novedosa de sustancias y han de ser considerados un enriquecimiento de la farmacia.

Según la clase de las sustancias de partida empleadas, la síntesis de los nuevos compuestos puede ser representada por el siguiente esquema de fórmulas, para la cual se eligieron, como ejemplos, 3-metil-5-acetoxi-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5) y cloruro de acetilo:



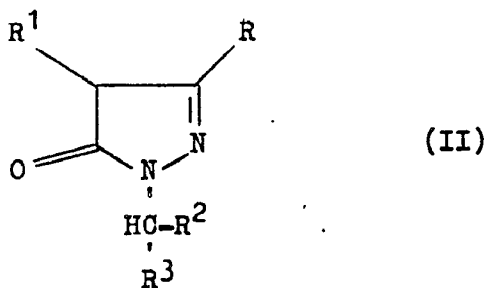
5



10

De acuerdo con el procedimiento indicado, un derivado de pirazolona-(5) de la fórmula II

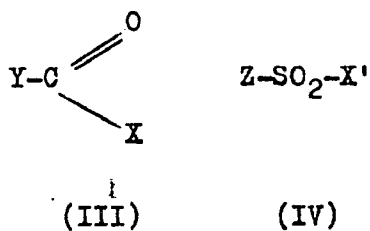
15



20

se hace reaccionar con un derivado de ácido de la fórmula III o de la fórmula IV

25



30

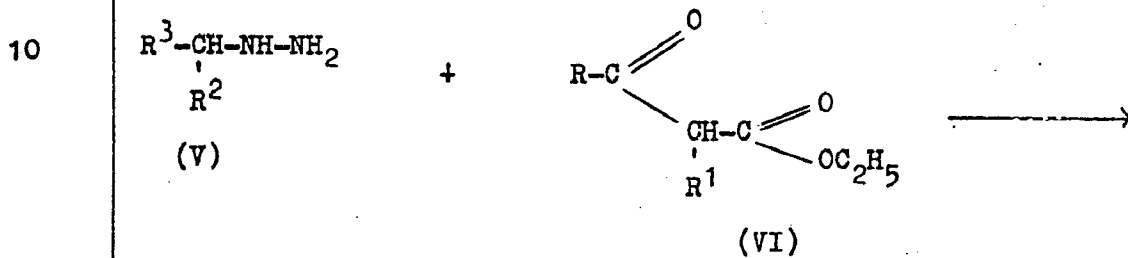
En la fórmula II, preferiblemente: R es un átomo de hidrógeno, un grupo trifluormetilo o un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de car-

bono, particularmente metilo,  $R^2$  es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo y  $R^3$  es un radical fenilo sustituido, que puede estar sustituido por 1 a 2 radicales alquilo o alquenilo lineales o ramificados 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 2 radicales alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, particularmente con hasta 4 átomos de carbono, o por un solo radical cicloalquilo o cicloalquenilo con 5 a 7 átomos de carbono, o por 1 a 2 átomos halógeno, tales como fluor, cloro o bromo, o por 1 a 2 radicales trifluormetilo o por un grupo trifluormetoxi, nitro, ciano, o un grupo dialquilamino, carbonamido o sulfonamido cuyo átomo de nitrógeno puede estar sustituido por 1 o 2 grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono cada uno y pudiendo los precitados 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, o está sustituido por un grupo  $SO_n$ -alquilo, representando  $n$  un número de 0 a 2, particularmente el número 0 o 2, y conteniendo el radical alquilo que puede ser lineal o estar ramificado, 1 a 4 átomos de carbono, y pudiendo formar 2 sustituyentes en el anillo de fenilo o naftilo conjuntamente un anillo isocíclico o heterocíclico lineal o ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, cuyo anillo puede contener un átomo de azufre o 1 a 2 átomos de oxígeno, así como un radical naftilo o un radical piridilo.

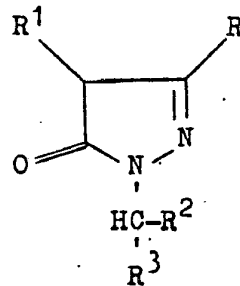
$R^3$  representa particularmente un radical fenilo que está sustituido por uno o dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en cloro, fluor, metilo, tetrameti-

leno o trifluormetilo.

Los derivados de pirazolona-(5) de la fórmula II empleados como sustancia de partida aún no son conocidos, pero pueden ser producidos según métodos conocidos de la literatura [compárese: por ejemplo L.Knorr, Ber.dtsch. Chem.Ges. 16, 2597 (1883)], de tal manera que hidracinas de la fórmula V se hacen reaccionar con derivados de ácidos  $\beta$ -carbonil-grasos de la fórmula VI:



15



Como ejemplos pueden mencionarse:

- 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-fluorbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-(5),  
25 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-bromobencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
3-etil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
30 3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5)

- 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-bromo-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-isopropil-1-( $\alpha$ -metil-3-bromo-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -etil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
5 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
10 3-metil-1-( $\alpha$ -(naftil-2)-etil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
15 3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -(naftil-2)-etil)-pirazolona-(5),  
3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),  
1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
20 1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -(piridil-3)-etil)-pirazolona-(5),  
3-metil-1-( $\alpha$ -(piridil-4)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
25 4-metil-1-( $\alpha$ -(naftil-2)-etil)-pirazolona-(5),  
4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
30 3-etil-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)pirazolona-(5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),  
3-trifluormetil-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pi  
razolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -(naftil-2)-etil)-pirazolona-(5),  
3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),  
3-trifluormetil-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-  
pirazolona-(5).

En la fórmula III



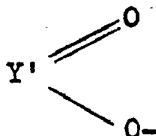
Y representa preferiblemente un anillo heterocíclico saturado  
o insaturado de 5 a 6 miembros con un átomo de azufre o de oxí  
geno y/o 1 a 2 átomos de nitrógeno, eventualmente sustituido  
por 1 a 2 grupos alquilo cada uno con 1 a 4 átomos de carbo  
no o por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, particular  
mente fluor o cloro, pudiendo el heterociclo estar conectado  
con el átomo de carbono de carbonilo en la fórmula III tanto  
mediante un átomo C de anillo, como también un átomo N de ani  
llo; pero preferiblemente representa pirrilo-1, N-alquilpirri  
lo-2 (o -3), tienilo-2 (o -3), furil-2 (o -3), pirrolidilo-1,  
N-alquilpirrolidilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, pi  
razolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, iso  
tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo,  
piridazinilo, piperidinilo-(1), N-alquil-piperidinilo, N-al  
quil-piperazinilo-1-, morfolinilo y tiomorfolinilo, o repre  
senta preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo, alqui  
loxi o alquiltio lineal, ramificado o cíclico con 1 a 8 áto

mos de carbono, particularmente con 1 a 6 átomos de carbono, cuyos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, por ejemplo fluor, cloro o bromo, particularmente por fluor o cloro, o por un radical  $R^5$  que puede estar conectado con la estructura de carbono mediante un átomo de oxígeno o de azufre y que representa un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido por halógeno, particularmente fluor o cloro, por trifluormetilo o nitro, o representa preferiblemente un grupo dialquilamino con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo, o representa preferiblemente un radical fenilo que puede estar sustituido por 1 a 2 grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono o por 1 a 2 grupos trifluormetilo o por 1 a 2 radicales alcoxi con hasta 4 átomos de carbono o por 1 a 2 átomos de halógeno, tales como fluor, cloro o bromo, particularmente fluor o cloro, o por un grupo trifluormetoxi, nitro o ciano o por un grupo alcoxi carbonilo con hasta 4 átomos de carbono o por un grupo carbonamido o sulfonamido cuyo átomo de nitrógeno puede estar sustituido por 1 o 2 grupos alquilo cada uno con 1 a 4 átomos y pudiendo los precitados 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, o por un grupo  $SO_n$ -alquilo, representando  $n$  un número de 0 a 2, particularmente el número 0 o 2 y en cuyo grupo  $SO_n$ -alquilo el radical alquilo es de cadena recta o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono, o por un grupo  $SO_n$ -trifluormetilo en el cual  $n$  representa un número de 0 a 2, particularmente 0 o 2, pudiendo dos sustituyentes en el anillo de fenilo formar conjuntamente un anillo

isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que puede contener un átomo de azufre o 1 a 2 átomos de oxígeno.

5 Y representa particularmente alquilo con 1 a 2 átomos de carbono; trifluormetilo; dialquilamino con 1 a 2 átomos de carbono en cada radical alquilo; alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alquilo; tiofeno; fenilo con 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en cloro, fluor, nitro, alquilo y alcoxi cada vez con 1 a 2 átomos de carbono en el radical alquilo; fenoximetilo con 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en cloro, fluor, nitro, alquilo y alcoxi cada vez con 1 a 2 átomos de carbono en el radical alquilo.

15 X representa un radical saliente apropiado para reacciones de acilación, preferiblemente halógeno, por ejemplo fluor, cloro o bromo, particularmente cloro, o representa preferiblemente un anillo azol heterocíclico de 5 miembros, tal como imidazol, pirazol o 1,3,4-triazol, particularmente imidazol, estando el heterociclo conectado mediante un átomo de nitrógeno con el átomo de carbonilo C en la fórmula III, o  
20 representa preferiblemente un radical R<sup>6</sup> que está conectado mediante un átomo de oxígeno o de azufre con el átomo C de carbonilo en la fórmula III y que significa un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos nitro, o re  
25 presenta preferiblemente un radical aciloxi de la fórmula



en la cual Y' tiene el significado de Y arriba definido, pero no tiene que ser idéntico con Y en la fórmula III, de modo que pueden aplicarse también anhídridos mixtos.

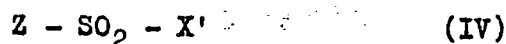
5 Las sustancias de partida empleadas según la fórmula III, son conocidas de la literatura y pueden ser producidas según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VIII, página 101 (1952); Weygand/Hilgetag, Org. Chemische Experimentierkunst, página 246, 4ª Edición, 1970, Verlag J.A.Barth, Leipzig).

10 Como ejemplos pueden mencionarse: Cloruro de acetilo, de propionilo, de isopropionilo; anhídrido acético, anhídrido de ácido trifluoracético, de ácido propiónico, de ácido butírico; cloruro de ácido  $\beta$ -metoxi-propiónico; de ácido fenilacético, de ácido fenoxiacético, de ácido 4-clorofenoxiacético; acetato de etoxicarbonilo, acetato de fenoxicarbonilo, cloruro de benzoilo, anhídrido de ácido benzóico, éster S-fenílico de ácido tiobenzóico, benzoato de etoxicarbonilo, N<sup>1</sup>-benzoilimidazolido; cloruro de 4-clorobenzoilo, de 4-fluorbenzoilo, de 4-trifluormetilbenzoilo, de 4-trifluormetilsulfonilbenzoilo, de 4-trifluormetoxibenzoilo, de (4-trifluormetiltio)-benzoilo, de 3,4-diclorobenzoilo, de 3-cloro-4-metilbenzoilo, de 4-nitrobenzoilo, de 4-metoxibenzoilo; éster etílico de ácido clorocarbónico, éster isobutílico de ácido clorocarbónico, éster bencílico de ácido clorocarbónico, éster  $\beta$ -metoxietílico de ácido clorocarbónico, éster  $\beta$ -fenoxietílico de ácido clorocarbónico, éster dietílico de ácido carbónico, éster di-n-butílico de ácido carbónico, éster dietílico de ácido pirocarbónico; cloruro de ácido N,N-dimetilcarbámico, de ácido N,N-dietilcarbámico, de ácido N,N-di-n-butilcarbámico,

15  
20  
25  
30

co, de ácido piridin-(2)-carboxílico, de ácido nicotínico, de ácido isonicotínico, de ácido tiofeno-(2)-carboxílico, de ácido tiofeno-(3)-carboxílico, de ácido furano-(2)-carboxílico, de ácido furano-(3)-carboxílico; éster (4-nitrofenílico) de ácido pirazol-(4)-carboxílico, anhídrido de éster monoetílico de ácido pirazol-(3)-carboxílico, cloruro de ácido 4-metil-imidazol-5-carboxílico, cloruro de ácido N<sup>1</sup>-metil-imidazol-(4)-carboxílico, cloruro de ácido isoxazol-(3)-carboxílico, cloruro de ácido 5-metil-isoxazol-(4)-carboxílico, cloruro de ácido 5-metil-isoxazol-(4)-carboxílico, cloruro de ácido isoxazol-(5)-carboxílico, cloruro de ácido 3-metil-isoxazol-(5)-carboxílico, cloruro de ácido isotiazol-(3)-carboxílico, cloruro de ácido N-metilpirrolidino-(4)-carboxílico, carboxilato de etoxicarbonil-pirrolidino-(2), N-clorocarbonil-piperidina, N-metil-N'-clorocarbonil-piperacina, N-clorocarbonil-morfolina.

En la fórmula IV



Z es preferiblemente un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo o etilo, o un radical fenilo que contiene eventualmente uno o dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en fluor y cloro, nitro, metilo, etilo, trifluormetilo y trifluormetil sulfonilo, y X' es halógeno, particularmente cloro.

Las sustancias de partida empleadas según la fórmula son conocidas de la literatura y pueden ser producidas según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo Weygand/Hilgetag, Org. Chemische Experimentierkunst, página 691, página 704, página 645, 4ª Edición 1970, Verlag J.A.Barth,

Leipzig).

Como ejemplos, sean mencionados los cloruros de los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, butanosulfónico, ben-  
5 cenosulfónico, p-toluensulfónico, 4-clorobencenosulfónico,  
3-clorobencenosulfónico, 4-fluorobencenosulfónico, 3,4-dicloro-  
bencenosulfónico y 3-cloro-4-metil-benceno-sulfónico.

Como diluyentes entran en consideración todos los di-  
solventes inertes. A éstos pertenecen preferiblemente hidro-  
carburos, tales como benceno, tolueno, xileno; hidroxicarbu-  
10 ros halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo,  
tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres, tales como  
tetrahidrofurano, dioxano y éter glicoldimetílico; amidas,  
tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirro-  
lidona, triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos, ta-  
15 les como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como sulfolán,  
y bases, tales como piridina, picolina, colidina, lutiçina y  
quinolina.

Como sustancias auxiliares básicas entran en conside-  
ración bases inorgánicas y orgánicas. A éstas pertenecen pre-  
20 feriblemente hidróxidos y carbonatos alcalinos, tales como hi-  
dróxido de sodio o carbonato de potasio; aminas terciarias,  
tales como trietilamina o piridina.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de  
un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 10 y +150  
25 °C, preferiblemente entre 0 y 100°C. Se trabaja a la presión  
normal; sin embargo, se puede trabajar también en recipientes  
cerrados bajo una presión elevada.

En la realización del procedimiento según la inven-  
ción, se hace reaccionar, 1 mol del del derivado de pirazolo-  
30 na-(5) con 1 a 5 moles del derivado de ácido carboxílico, car-

bónico o sulfónico en un diluyente inerte, eventualmente en presencia de cantidades mclares de sustancias auxiliares básicas, tales como trietilamina o piridina. Los compuestos que, después de la eliminación del diluyente, en la mayoría de los casos, se presentan en forma cristalina, pueden ser producidos fácilmente en estado puro por recristalización en un disolvente apropiado.

Como nuevas sustancias activas pueden detallarse:

5-acetoxi-3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metil)-pirazol,

5-acetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,

5-acetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -naftil-(2)-etil)-pirazol,

5-acetoxi-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,

5-acetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -piridil-(3)-etilbencil)-pirazol,

5-acetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluormetilbencil)-pirazol,

5-propioniloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -propil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-propioniloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-propioniloxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,

5-propioniloxi-3-isopropil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-n-butiriloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,

5-trimetilacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,

- 5-isovaleriloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 5-trifluoracetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5 5-trifluoracetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-trifluoracetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 5-trifluoracetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 10 5-trifluoracetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 5-trifluoracetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazol,
- 5-trifluoracetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-ditrifluormetilbencil)-pirazol,
- 15 5-cloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-cloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 5-cloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-cloro-3-metilbencil)-pirazol,
- 20 5-dicloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-dicloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 25 5-dicloroacetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-tricloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(3-cloropropioniloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 30

- 5-(2-metoxiacetoxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-  
-pirazol,
- 5-(2-metoxiacetoxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilben-  
cila)-pirazol,
- 5 5-(2-etoxiacetoxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pi-  
razol,
- 5-(2-dimetilaminoacetoxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metil-  
bencil)-pirazol,
- 10 5-(2-fluorbenzoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-dicloroben-  
cila)-pirazol,
- 5-(3-fluorbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-  
-pirazol,
- 5-(4-fluorbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pi-  
razol,
- 15 5-(4-nitrobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pira-  
zol,
- 5-(4-nitrobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-  
-pirazol,
- 20 5-(3,4-dinitrobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metil-  
bencil)-pirazol,
- 5-(3-metilbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pira-  
zol,
- 5-(3,4-dimetilbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-dicloroben-  
cila)-pirazol,
- 25 5-(3-clorobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-trifluormetilben-  
cila)-pirazol,
- 5-(3,4-diclorobenzoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-dimetil-  
bencil)-pirazol,
- 30 5-(3,5-difluorbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-dicloroben-  
cila)-pirazol,

- 5-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5-(3,4-difluormetilbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5 5-(4-trifluormetilsulfonilbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -naftil-(2)-etil)-pirazol,
- 5-(4-trifluormetoxibenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 10 5-(pirril-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(pirril-(3)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 5-(tienil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -piridil-(2)-etil)-pirazol,
- 15 5-(tienil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 5-(3-fluortienil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -naftil-(2)-etil)-pirazol,
- 5-(4-fluortienil-(2)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 20 5-(5-fluortienil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(fural-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 25 5-(fural-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 5-(4-fluorfenil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(pirazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 30

- 5-(pirazolil-(4)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5-(4-metilpirazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -piridil-(3)-etil)-pirazol,
- 5-(5-metilpirazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-metilimidazolil-(2)-carboniloxi)-3-etil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-metilimidazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(2-metilimidazolil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluormetilbencil)-pirazol,
- 5-(imidazolil-(2)-carboniloxi)-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(imidazolil-(4)-carboniloxi)-4-etil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-dimetilbencil)-pirazol,
- 5-(tiazolil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(tiazolil-(4)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazol,
- 5-(tiazolil-(5)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -piridil-(3)-etil)-pirazol,
- 5-(5-nitrotiazolil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -naftil-(2)-etil)-pirazol,
- 5-(oxazolil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(oxazolil-(4)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(oxazolil-(5)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,

- 5-(isoxazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(isoxazolil-(4)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5 5-(isoxazolil-(5)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazol,
- 5-(5-metilisoxazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(5-metilisoxazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 10 5-(4-metilisoxazolil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(3-fluorpicolinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 15 5-(4-fluorpicolinoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(5-fluorpicolinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 5-(6-fluorpicolinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 20 5-(picolinoiloxi)-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(nicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 25 5-(2-fluornicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5-(4-fluornicotinoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(5-fluornicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 30

- 5-(6-fluornicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(2-cloronicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5 5-(4-cloronicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-cloronicotinoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-cloronicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 10 5-(5-cloronicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(6-cloronicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)pirazol,
- 15 5-(isonicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(2,6-dicloroisonicotinoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(2,6-dicloroisonicotinoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 20 5-(piridazinil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(piridazinil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 25 5-(pirimidinil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(pirimidinil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 30 5-(pirimidinil-(5)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,

- 5-(pirimidinil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-metil-piperazinil-(1)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5 (5-(dihidrofuril-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(tetrahidrofuril-(2)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 10 5-(tetrahidrofuril-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 5-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(1-metilpiperidil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 15 5-(1-metilpiperidil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5-(1-metilpiperidil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 5-(1-etilpiperidil-(2)-carboniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 20 5-(1-etilpiperidil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazol,
- 5-(1-etilpiperidil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 25 5-(tetrahidropiranil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(tetrahidrotiopiranil-(2)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(tetrahidrotiopiranil-(3)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazol,
- 30

- 5-(tetrahidrotiopiraniil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorometilbencil)-pirazol,
- 5-(1,2,3-tiadiazolil-(4)-carboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(morfolinocarboniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(2-fluorfenilsulfoniloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(4-fluorfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazol,
- 5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(3,4-dinitrofenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazol,
- 5-(3-metilfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazol,
- 5-(3,4-dimetilfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol,
- 5-(3-clorofenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-trifluorometilbencil)-pirazol,
- 5-(4-trifluormetilsulfonilfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -nafetil-(2)-etil)-pirazol,
- 5-(etoxi-carboniloxi)-3-metil-1-(piridil-(3)-etil)-pirazol,
- 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,
- 5-acetoxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,
- 5-propioniloxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,
- 5-propioniloxi-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5-cloroacetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol, \*

5-(3-fluorbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5 5-(3,4-diclorobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5-(3,4-diclorobenzoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

10 5-(cloroacetoxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5-(3-fluorbenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5-(3,4-diclorobenzoiloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

15 5-(3,4-diclorobenzoiloxi)-3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

5-(3-fluorfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

20 5-(4-fluorfenilsulfoniloxi)-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazol,

Los nuevos compuestos según la invención son sustancias aplicables como medicamentos. En la administración oral y parenteral producen un aumento de la secreción de agua y de sales y, por ésto, pueden servir para el tratamiento de estados edematosos y de hipertensión y para la expulsión de sustancias tóxicas. Además, los compuestos pueden ser aplicados en el caso de una enfermedad renal aguda.

25 Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grágeas, píldoras, granulados, jarabes, emul-

30

siones, suspensiones, y soluciones, con el empleo de vehículos o disolventes inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados, debiendo el compuesto terapéutico eficaz estar presente en cada caso en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

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

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden citarse: agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral, aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní o de sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol); vehículos sólidos, tales como por ejemplo minerales naturales 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 polioxietileno y ácidos grasos, ésteres 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 administración es efectuada en forma usual, de preferencia, oral o parenteralmente.

En el caso de la administración, las pastillas naturalmente pueden contener, además de los mencionados vehículos, también suplementos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, conjuntamente con diversos complementos, tales como almidón, preferiblemente fécula de papa, gelatina y lo similar. Además pueden emplearse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco para la producción de comprimidos en prensas. En el caso de suspensiones acuosas o elixires destinados para la administración oral, las sustancias activas, además de ser mezcladas con las sustancias auxiliares que se acaban de mencionar, pueden mezclarse con diversos agentes mejoradores o correctivos de sabor o con colorantes.

Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo de vehículos líquidos apropiados.

En la administración parenteral, por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar por día cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg, preferiblemente de alrededor de 0,1 a 10 mg/kg del peso de cuerpo, a fin de lograr resultados eficaces, y en la administración oral la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg del peso de cuerpo.

No obstante, en el caso dado, 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 según la clase de animal y de su reacción individual al medicamento o según el tipo de formulación del medicamento o según el tiempo o intervalo de tiempo en que se hace la administración. Así, en po-

pocos casos puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la mínima arriba indicada, mientras que en otros el citado límite superior debe ser sobrepasado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir éstas en varias administraciones individuales sobre el día.

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

Para las formulaciones, sea dado el siguiente ejemplo: 200 g de 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol por molimiento son reducidos a polvo, son mezclados con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de papa y, después de humedecerse la mezcla con una solución acuosa de gelatina, se la granula a través de una criba.

Después del secado, se agregan 60 g de talco y 5 g de sulfato laurílico de sodio. De esta mezcla se comprimen alrededor de 10 000 pastillas con un contenido de 20 mg de sustancia activa cada una.

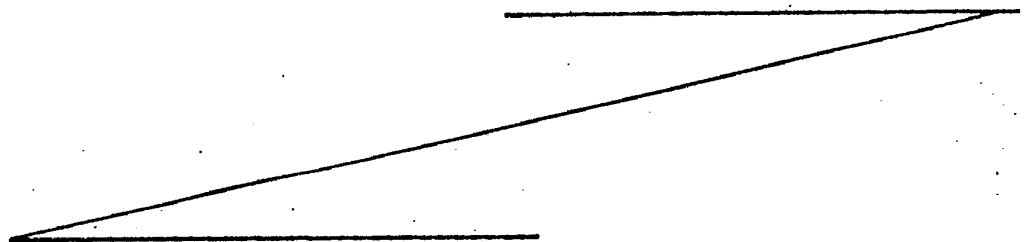
Para demostrar el efecto diurético y salurético de los compuestos según la invención, en su desarrollo temporal, se administró a perros el 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol descrito en el Ejemplo 1. Los demás compuestos muestran propiedades comparables.

#### Ensayo con diuresis en perros

Para los ensayos con diuresis se usaron perros hembras de la raza de Beagle. Después del correspondiente tratamiento previo, los animales recibieron el preparado de ensayo administrado oralmente en la cantidad de 1 ml/kg de mucilago de tragacanto al 0,1 %. Entonces se juntó la orina en periodos de

30 minutos. El cambio de las cantidades de secreción se llegó a conocer por comparación con animales testigos que recibieron 1 ml/kg de mucílago de tragacanto sin la sustancia de ensayo. La secreción de los electrólitos fué calculado del volumen de orina y de la concentración medida de mucílago. La determinación de sodio, calcio, cloruro y bicarbonato fué efectuada según los usuales métodos químicos y físicoquímicos de análisis.

Como ejemplo del efecto salurético y diurético extraordinariamente fuerte, en la Tabla 1 se ha ilustrado un ensayo con 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazol que fué administrado oralmente en una dosis de 3 mg/kg. El efecto es el más intensivo durante la primera hora después de la aplicación. Durante este tiempo, la secreción de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Cl}^-$  aumenta en comparación con los animales testigos hasta más de 20 veces la secreción de los últimos. Entonces el efecto decrece lentamente hasta la tercera hora; sin embargo, también al final del ensayo, las cantidades de secreción están todavía claramente encima de los valores testigos. En el lapso total del tiempo de ensayo, con 7251  $\mu$  val/kg/3 horas llegan a ser eliminados sustancialmente más iones de sodio que en el caso de los animales testigos (828  $\mu$  val/kg/3 horas). Llega a ser fuertemente aumentada también la secreción de  $\text{Cl}^-$  y de agua. Por otra parte, es algo menor la influencia sobre la secreción de  $\text{K}^+$  y de  $\text{HCO}_3^-$ .



T A B L A 1

Ensayos testigos / valores medios de 14 animales

Minutos después de la aplicación

	1-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180	1 -180
Secreción de Na <sup>+</sup>	58	72	78	128	222	265	828
Secreción de K <sup>+</sup>	70	60	58	62	74	67	390
Secreción de Cl <sup>-</sup>	72	110	118	152	233	248	933
Secreción de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	36	19	15	27	43	47	186
Secreción de agua	5,9	5,3	3,4	3,0	3,5	2,8	24,0

Secreción después de la administración oral de

3 mg/kg de 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirenol

Valor medio de 4 animales

Minutos después de la aplicación

	1-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180	1 -180
Secreción de Na <sup>+</sup>	1594	1943	1338	911	931	534	7251
Secreción de K <sup>+</sup>	294	305	249	216	216	182	1460
Secreción de Cl <sup>-</sup>	1788	2189	1561	1080	1030	606	8254
Secreción de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38	32	22	39	80	63	273
Secreción de agua	18,4	18,7	11,4	7,5	7,2	4,1	67,4

/ $\mu$ l val/kg/30 minutos o ml/kg/30 minutos

T A B L A 1

Ensayos testigos / valores medios de 14 animales

	1-30	31-60	61-90	91-120	121-15
Secreción de Na <sup>+</sup>	58	72	78	128	222
Secreción de K <sup>+</sup>	70	60	58	62	74
Secreción de Cl <sup>-</sup>	72	110	118	152	233
Secreción de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	36	19	15	27	43
Secreción de agua	5,9	5,3	3,4	3,0	3

Secreción después de la administración oral de

3 mg/kg de 5-acetoxi-3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-piral

Valor medio de 4 animales

	1-30	31-60	61-90	91-120	121-15
Secreción de Na <sup>+</sup>	1594	1943	1338	911	931
Secreción de K <sup>+</sup>	294	305	249	216	216
Secreción de Cl <sup>-</sup>	1788	2189	1561	1080	1030
Secreción de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38	32	22	39	80
Secreción de agua	18,4	18,7	11,4	7,5	7,

$\mu$  val

Minutos después de la aplicación

121-150	151-180	1 -180
222	265	828
74	67	390
233	248	933
43	47	186
3,5	2,8	24,0

pl

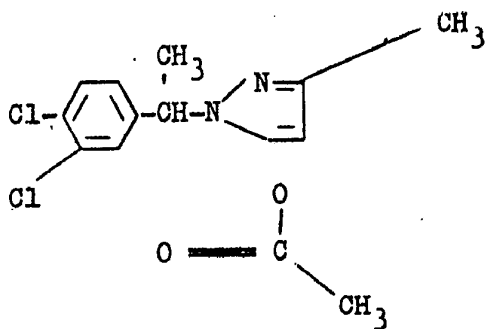
Minutos después de la aplicación

121-150	151-180	1 -180
931	534	7251
216	182	1460
1030	606	8254
80	63	273
7,2	4,1	67,4

$\mu$  val/kg/30 minutos. o ml/kg/30 minutos

Ejemplo 1

5



10

Se disolvieron 18,9 g de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) en 100 ml de anhídrido acético. Después de la adición de 8 g de acetato de sodio, se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas con reflujo. Después de la elaboración por frotamiento con éter de petróleo, se obtuvo el producto de reacción en estado cristalino. Se lo recristalizó tres veces en éter.

15

P.f. = 46-48°C. Rendimiento: 4,7 g (22 %).

Análogamente al Ejemplo 1, fué preparado:

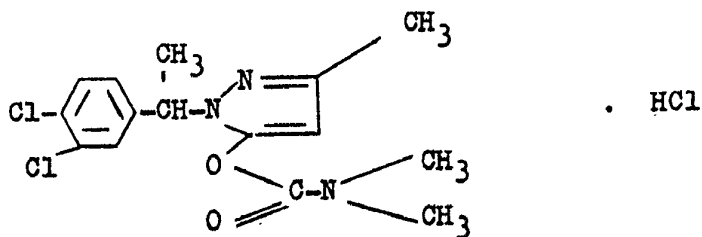
20

Sustancias de partida	producto final	Rendimiento
<p>2)</p> <p>The image shows two chemical structures. The first is 3-methyl-1-(alpha-methyl-3-chloro-4-methylbenzyl)pyrazolone(5), which consists of a pyrazolone ring with a methyl group at the 3-position and a 1-(3-chloro-4-methylbenzyl)ethyl group at the 1-position. The second structure is trifluoroacetic anhydride, represented as two trifluoroacetyl groups (CF<sub>3</sub>-C(=O)-) linked by an oxygen atom.</p>	<p>The image shows the chemical structure of the product, which is 3-methyl-1-(alpha-methyl-3-chloro-4-methylbenzyl)pyrazolone(5) with a trifluoroacetate group (-O-C(=O)-CF<sub>3</sub>) attached to the 5-position of the pyrazolone ring.</p>	32 %

25

Ejemplo 3

30

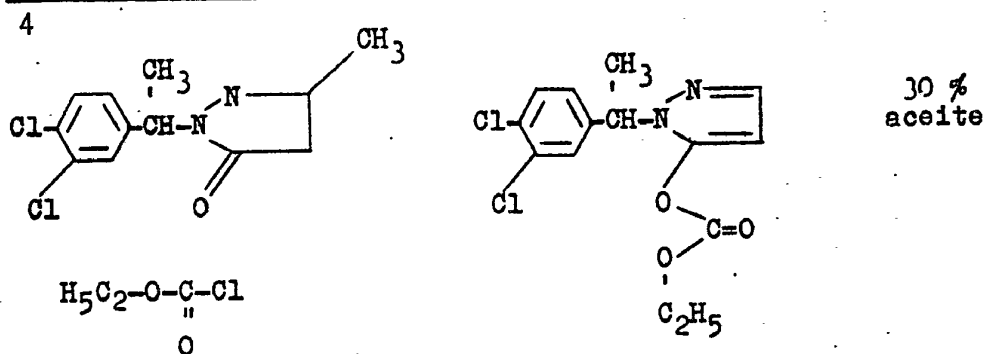


. HCl

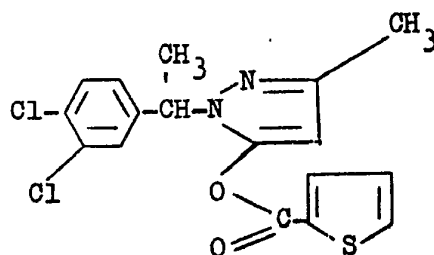
13,5 g de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5), 8,4 g de  $K_2CO_3$ , 0,5 g KI en 100 ml de benceno absoluto fueron mezclados bajo agitación con 5,8 g de cloruro de ácido dimetilcarbámico. Después de un calentamiento durante 15 horas con reflujo, se recogió por succión lo no disuelto. Se concentró la solución de reacción y se la mezcló con una solución etérea de HCl. El producto en bruto cristalino así formado fué recristalizado en metanol. P.f. = 138 - 140°C. Rendimiento: 8,5 g (45 %).

Análogamente al Ejemplo 3, se obtuvo:

Sustancias de partida	producto final	Rendimiento
-----------------------	----------------	-------------



#### Ejemplo 5



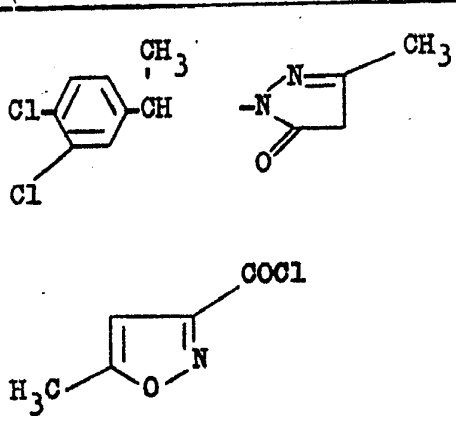
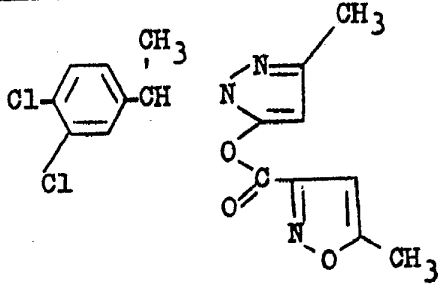
En 13,5 g de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) y 8,25 ml de trietilamina, se instilaron bajo agitación 8,2 g de cloruro de ácido 2-tiofeno-carboxílico. Terminada la reacción exotérmica, se calentó la mezcla de reacc

ción durante 3 horas con reflujo. Después de la elaboración se obtuvo el producto de reacción, por frotamiento con éter, en estado cristalino. Se lo recrystalizó en etanol. P.f. = 63-65°C. Rendimiento: 12,7 g (67 %).

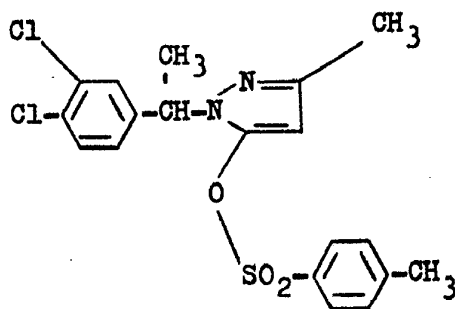
Análogamente al Ejemplo 5, fueron preparados los siguientes compuestos:

No.	Sustancias de partida	Producto final	Rendimiento	Punto de fusión
6			73%	109-111°C (etanol)
7			61%	112-114°C (etanol)

No.	Sustancias de partida	Producto final	Rendimien to	Punto de fusión
8			82 %	109-111°C (etanol)
9			50 %	etanol
9a			60%	77-79°C (metanol)

No.	Sustancias de partida	Producto final	Rendimiento	Punto de fusión
9b			45 %	64-66°C (éter)

Ejemplo 10



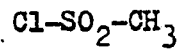
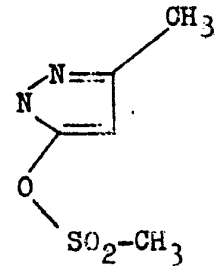
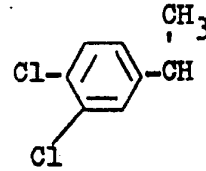
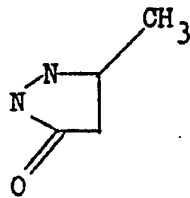
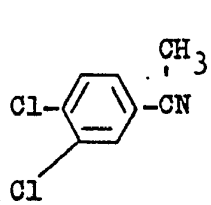
Se mezclaron 13,5 g de 3-metil-1-(3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) en 100 ml de piridina absoluta con 9,5 g de cloruro de ácido p-toluensulfónico. Subsiguientemente se calentó durante 2 horas con reflujo y se eliminó el disolvente por destilación en vacío. Se recristalizó el producto en bruto dos veces en etanol. P.f. = 111-113°C. Rendimiento: 15,5 g (74% de la teoría).

Análogamente al Ejemplo 10, se obtuvieron:

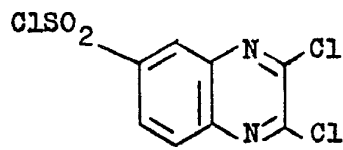
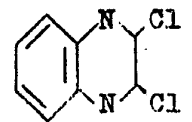
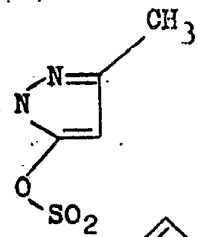
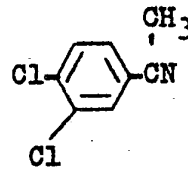
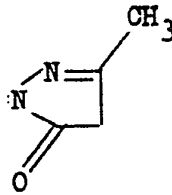
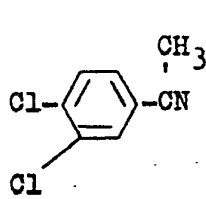
No.            Sustancias de partida            Producto final

---

11



12



Rendimiento

Punto de fusión

---

59 %

83-85°C  
(éter)

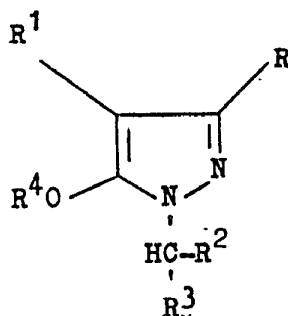
50 %

139-141°C  
(metanol)

- N O T A -

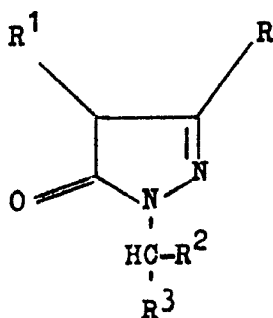
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 20 de diciembre de 1973, bajo el número P 23 63 511.2, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre  
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIRAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de pirazol, de fórmula general I

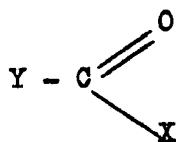


en la que R es hidrógeno, trifluormetilo o alquilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo, R<sup>2</sup> es alquilo, R<sup>3</sup> es un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, o que contiene un solo radical alquil-amino, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido o SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 a 2), en el caso dado; conjuntamente con

1 o 2 sustituyentes del grupo consistente en alquilo, alqueni-  
lo, alcoxi, halógeno o trifluormetilo, formando eventualmente  
2 sustituyentes en el radical arilo conjuntamente un anillo  
isocíclico o heterocíclico ramificado o lineal saturado o in-  
5 saturado de 5 a 7 miembros que a su vez puede contener 1 a 2  
átomos de oxígeno o de azufre; o un radical naftilo o un radi-  
cal piridilo, y R<sup>4</sup> un radical acilo o sulfonilo; caracteriza-  
do porque derivados de pirazolona-(5) de fórmula II

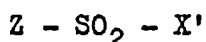


en la cual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba de-  
finidos, se hacen reaccionar con derivados de ácidos, prefe-  
riblemente con derivados de ácido carboxílico o carbónico, de  
20 fórmula III



en la que X es un radical saliente, tal como halógeno, o un  
anillo azol heterocíclico de 5 miembros, o un grupo alquilo  
ligado al carbono de carbonilo por un átomo de oxígeno o azu-  
fre, o un radical fenilo eventualmente sustituido por 1 a 2  
grupos nitro, o un radical aciloxi, e Y es un anillo heterocí-  
clico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado eventualmente  
sustituido por alquilo o halógeno, con un átomo de azufre o de

oxígeno y/o 1 a 2 átomos de nitrógeno, pudiendo el heterociclo estar conectado con el carbono de carbonilo tanto mediante un átomo C de anillo, como también mediante un átomo de anillo N; o hidrógeno o un radical alquilo, alquiloxi o alquiltio lineal, ramificado o cíclico, cuyos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos eventualmente por halógeno o por un grupo alquilo o arilo eventualmente ligado mediante un átomo de oxígeno o de azufre con la estructura de carbono; o un grupo dualquilamino; o un radical arilo que contenga eventualmente 1, 2 ó 3 sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, alquilo, trifluormetilo, alcoxi, trifluormetoxi,  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ),  $SO_n$ -trifluormetilo ( $n = 0$  a  $2$ ), nitro, ciano, alcóxicarbonilo, carbonamido o sulfonamido, formando eventualmente dos sustituyentes en el radical arilo conjuntamente un anillo isocíclico o heterocíclico ramificado o no ramificado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que a su vez puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre; o preferiblemente con derivados de ácido sulfónico de la fórmula IV



en la que Z es un radical alquilo, lineal, ramificado o cíclico o un radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, alquilo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro o ciano y X' es halógeno; a temperaturas entre  $-20$  y  $+150^\circ C$  eventualmente en presencia de disolventes inertes y sustancias auxiliares básicas, tales como hidróxidos y carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, o de bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina.

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de pirazol,  
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Me-  
moria.

Esta Memoria consta de 40 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

5

Madrid 17 MAR 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ ACEBS Y MODER

Dr. D. Firmado: L. Goeta Fernández

