

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	

447.063  
15-4-76.

**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES (31) NUMERO P 23 19 280.5 P 23 63 139.2		62 FECHA 17 de Abril de 1973 19 de Diciembre de 1973	63 PAIS Alemania Alemania
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D   A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
66 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la producción de pirazonas-(5) 1-sustituidas.			
67 SOLICITANTE (8) Bayer Aktiengesellschaft.-			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemania.-			
68 INVENTOR (8) Eike Möller, Karl Meng, Egbert Wehinger, Harald Horstmann.			
69 TITULAR (8)			
70 REPRESENTANTE D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-			

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

5.

Ya se ha dado a conocer que 3-aminopirazolonas fueron empleadas como agentes de copulación de colores para la fotografía en colores (A. Weissberger et al. J. Amer. Chem. Soc. 64, 2183 (1.942) o como productos intermedios para la producción de agentes de copulación de colores (Patente británica No. 599.919; Patentes norteamericanas Nos. 2.267.523, 2.376.380, 2.511.231, 2.600.788, 2.619.419 y 2.672.417).

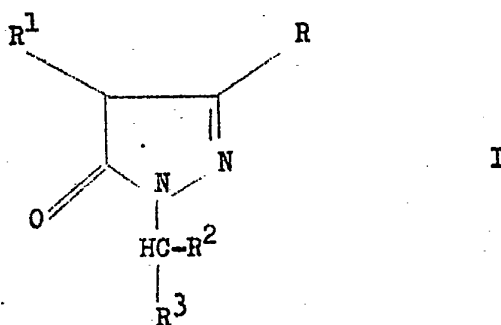
15.

Además se dió a conocer que derivados de pirazolona(5) son empleados como antipiréticos, analgéticos y antiflogísticos [compárese: G. Ehrhart y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1972)].

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

20.

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



25.

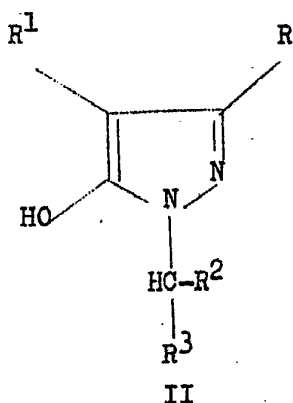
en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenido, fenilo o trifluormetilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenido, aralquilo o arilo eventualmente sustituido; R<sup>2</sup> es un radical ari-

30.

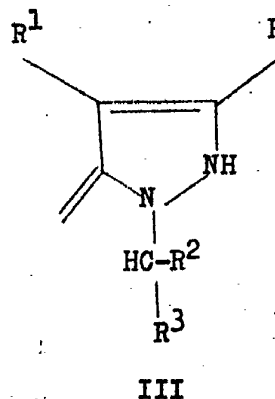
5. lo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo y alcoxi, o que contiene un solo radical alquilamino, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido o  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0$  a  $2$ ), en el caso dado, conjuntamente con 1 ó 2 sustituyentes del grupo consistente en alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno o trifluormetilo, formando eventualmente dos sustituyentes en el radical arilo uno con otro un anillo isicíclico 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 de azufre, o bien  $R^3$  representa un radical naftilo o un radical piridilo; como tales o en forma de sus sales, muestran fuertes propiedades diuréticas, saluréticas antihipertensivas y antitrombóticas.
- 10.
- 15.

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

20.



25.

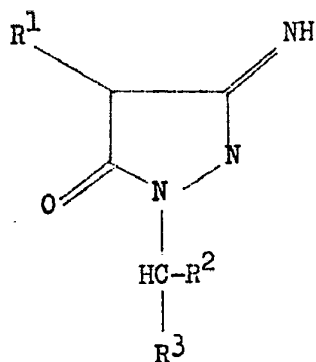


30.

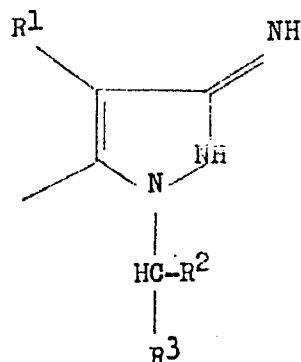
Especialmente las 3-aminopirazolonas-(5), además,

pueden presentarse todavía en las siguientes formas imino:

5.



IV

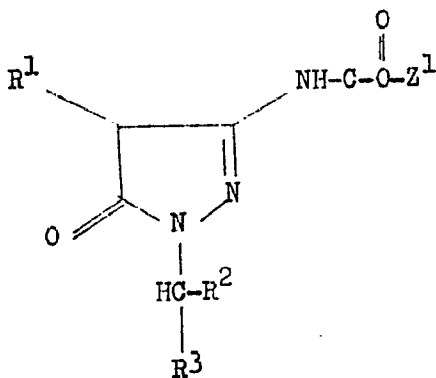


V

10.

Además, se ha encontrado que se obtienen las pirazolonas-(5) de la fórmula I, especialmente en el caso de que R en la fórmula I representa un grupo amino, si derivados de pirazolona-(5) de la fórmula XI:

15.



XI

20.

en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba definidos y Z<sup>1</sup> representa un radical alquilo, arilo o aralquilo, se someten a una hidrólisis con ácidos o lejías, eventualmente en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre 20 y 200°C.

25.

La producción de los antípodas ópticos de los com-

30.

puestos según la invención procede:

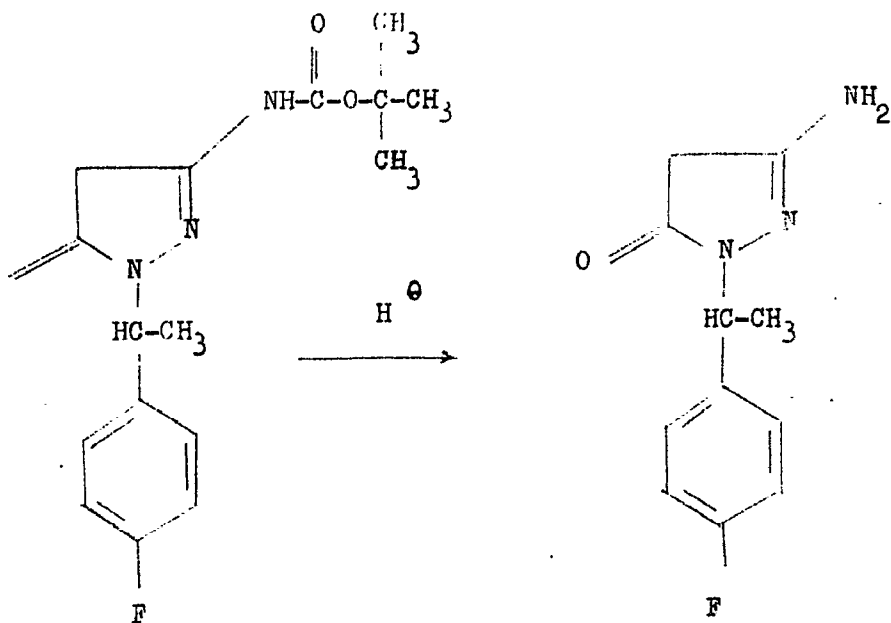
5. según métodos conocidos de la literatura (compárese: por ejemplo, "Houben Weyl" IV/2, páginas 509 y siguientes): por acción recíproca de los compuestos según la invención con un medio quiral, preferiblemente por reacción del compuesto según la invención con el derivado de un ácido ópticamente activo, tal como por ejemplo, ácido sulfónico de alcanfor, ácido sulfónico de alcanfor bromado o ácido quínico, o una base ópticamente activa, tal como, por ejemplo, brucina, morfina o estricnina, a formar una mezcla de productos de reacción diastereómeros que, mediante métodos físico-químicos, tales como por ejemplo, el fraccionamiento, son separados y preparados en estado puro y subsiguientemente vuelven a ser descompuestos en sus componentes, o

10. por hidrólisis de derivados de pirazolona-(5) ópticamente puros de la fórmula XI.

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

20. La síntesis de los compuestos según la invención puede ser representada por el siguiente esquema de fórmula, en donde las posibles etapas intermedias, eventualmente aislables, del desarrollo de la reacción no fueron representadas.

5.

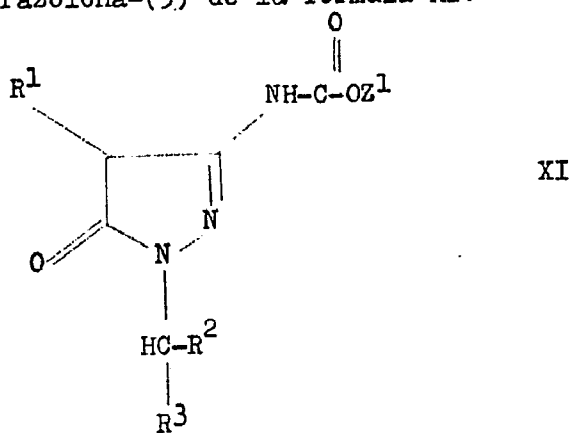


10.

15.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, derivados de pirazolona-(5) de la fórmula XI:

20.



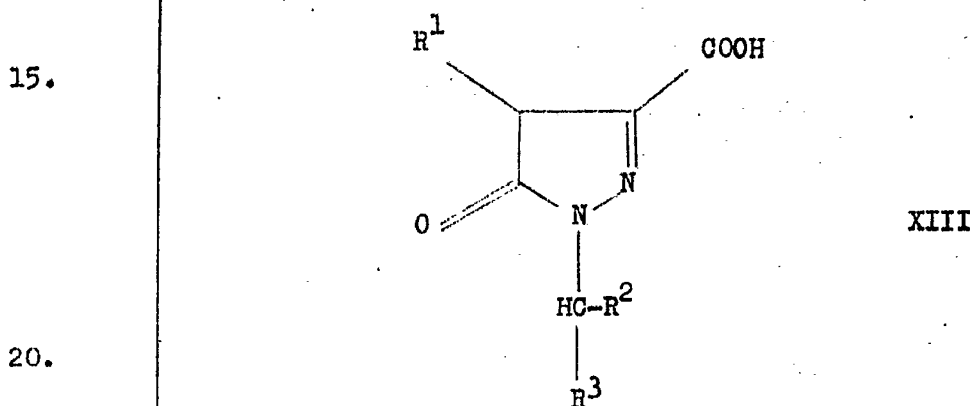
25.

30.

en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos para la variante de procedimiento A y Z<sup>1</sup> representa preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente el grupo ter-butilo, o un radi-

5. cal fenilo o bencilo, con hidrolizados con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como por ejemplo, ácido halogenhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoracético o mezclas de los mismos, o con bases, tales como hidróxidos de álcalis o metales alcalinotérreos, eventualmente en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre 50° y 200°C.

10. Los derivados de pirazolona-(5) de la fórmula XI empleados como sustancias de partida aún no son conocidos, pero pueden ser producidos según métodos conocidos de la literatura, por ejemplo, de tal manera que los ácidos carboxílicos de la fórmula XIII ( $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba definidos).



25. que a su vez son obtenidos por hidrólisis de los correspondientes ésteres obtenibles a partir de ésteres de ácido oxalacético eventualmente sustituidos y de hidracinas de la fórmula VI, se hacen reaccionar, según una reacción de Curtius modificada, con difenilfosforilacida [T. Shioiri et al. J. Amer. Chem. Soc. 94, 62 03 (1972)] o según el método de Weinstock [J. Org. Chem. 26, 3511 (1961)].

30. Como ejemplos sean citadas:

- 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),
- 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-4-bromobencil)-pirazolona-(5),
5. 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),
- 3-carb-ter-butoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),
10. 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),
- 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),
- 3-carbetoxiamino-1-( $\alpha$ -etil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),
15. 3-carb-ter-butoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),
- 3-carb-ter-butoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),
- 3-carbfenoxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),
20. 3-carbbenciloxiamino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

25. Como diluyentes entran en consideración agua y en cuanto sean miscibles con agua, todos los disolventes orgánicos. A éstos pertenecen preferiblemente alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, etilenglicol, éter monometílico de glicol y éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxan.

30. Las temperaturas pueden variar dentro de un margen amplio. De preferencia, se traba entre 70° y 150°C. Normalmente se lleva a cabo la reacción a la presión normal, pero

se puede trabajar también en recipientes cerrados a una temperatura elevada.

5. En la realización del procedimiento según la invención, se agita una parte alícuota del derivado de pirazolona XI eventualmente en un disolvente inerte preferiblemente con un exceso de cinco hasta veinte veces su cantidad de una solución acuosa de ácido o de base a una temperatura elevada. Los compuestos obtenidos según la invención se precipitan después de la neutralización de la solución de reacción y pueden ser purificados fácilmente por recristalización en un disolvente apropiado.
- 10.

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

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

20.



vento:

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-  
- (5),

5

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolo  
na-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pira  
zolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pira  
zolona-(5),

10

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-bromobencil)-pira  
zolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-fluorbencil)-pirazolona-  
- (5),

15

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-  
- (5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolo  
na-(5),

20

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-fluorbencil)pira  
zolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-di-(fluormetil)-bencil)-  
-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pi  
razolona-(5),

25

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pi  
razolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -(4-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-4-metil-1-( $\alpha$ -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

30

3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolo

na-(5),

3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3,4-dimetil-1-( $\alpha$ -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

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

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3-bromobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-4-yodobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-

-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-

-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3-trifluormetil-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-bromobencil)-pirazolona-(5),

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

3-amino-1-( $\alpha$ -(naftil-(2)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -etil-4-nitrobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -etil-4-cianobencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -n-propil-2-cloro-4-fluorbencil)-pirazolo

na-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-di-(trifluormetil)-bencil)-pi

razolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -(4-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-

5 - (5),

3-amino-1-( $\alpha$ -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pirazolona-

- (5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-butilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-trifluormetil-4-clorobencil)-pi

10 razolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-sulfonamidobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-dimetilaminobencil)-pirazolona-

- (5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-tetrametilenbencil)-pirazolona-

15 - (5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-2-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,5-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-fluorbencil)pirazolona-(5),

20

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-cloro-3-bromobencil)-pirazolona-

- (5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluor-3-clorobencil)-pirazolona-

- (5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metilbencil)-pirazolona-(5),

25

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-etilbencil)-pirazolona-(5),

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

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluor-3-metil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-5-clorobencil)-pirazolona-

- (5),

30

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,5-dimetilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-4-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

5 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-metoxibencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-etoxibencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3-etilbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-difluorbencil)-pirazolona-(5),

3-metil-1-( $\alpha$ -(3-piridil)-etil)-pirazolona-(5),

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

3-metil-1-( $\alpha$ -metil-2,3-tetrametilenbencil)-pirazolona-(5),

15 3-etil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

20 3-etil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetoxibencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-( $\alpha$ -metil-4-metil-3-trifluormetilbencil)-pirazolona-(5),

3-etil-1-( $\alpha$ -metil-4-bromo-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

25 3-isopropil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-4-clorobencil)-pirazolona-(5),

30 3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3-clorobencil)-pirazolona-(5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-4-bromobencil)-pirazolona-  
- (5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-pirazolona-  
- (5),

5 3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metil)-pirazolo  
na- (5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -(naftil-(2)-etil)-pirazolona- (5),

3-trifluormetil-1-( $\alpha$ -metil-3-bromo-4-clorobencil)-pi  
razolona- (5),

10 3-fenil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona- (5),

3-fenil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pirazolona-  
- (5),

3-fenil-1-( $\alpha$ -metil-3-metil-4-clorobencil)-pirazolona-  
- (5),

15 3-fenil-1-( $\alpha$ -n-propilbencil)-pirazolona- (5),

3-fenil-1-( $\alpha$ -etil-3,4-diclorobencil)-pirazolona- (5),

3-fenil-4-metil-1-( $\alpha$ -metilbencil)pirazolona- (5),

3-fenil-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-4-trifluormetilbencil)-pi  
razolona- (5),

20 3-fenil-4-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazo  
lona- (5),

3-fenil-4-etil-1-( $\alpha$ -metil-3-cloro-4-metilbencil)-pira  
zolona- (5),

25 3-fenil-4-etil-1-( $\alpha$ -etil-3,4-dimetilbencil)-pirazolo  
na- (5).

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

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

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

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

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

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

25

30

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

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

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

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

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. Tales sales pueden tener una importancia aumentada para la administración de los compuestos según la invención, en el sentido de que, según se desea, aceleran ó retardan la resorción. Además, de las sales ya arriba mencionadas, a título de ejemplo, sean nombradas: sales de magnesio, sales de calcio, sales de aluminio y sales de hierro.

Por lo general, comprobó ser ventajoso suministrar, en la aplicación parenteral, aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, de preferencia, aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg. del peso de cuerpo por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral de 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 necesaria que uno se aparte de las cantidades indicadas y es decir en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo ó del tipo de la vía de administración pero también debido a la clase de animales y su reacción individual al medicamento ó al tipo de su formulación y al tiempo ó al intervalo a que se hace la administración. Así, en pocos casos puede ser suficiente administrar menor cantidad que la mínima indicada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el límite superior arriba mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir éstas 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.

Para las formulaciones sean detallados los siguientes ejemplos:

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

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

25

Ensayo de diuresis con perros.

a) Método.

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

30

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

b) Resultados.

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

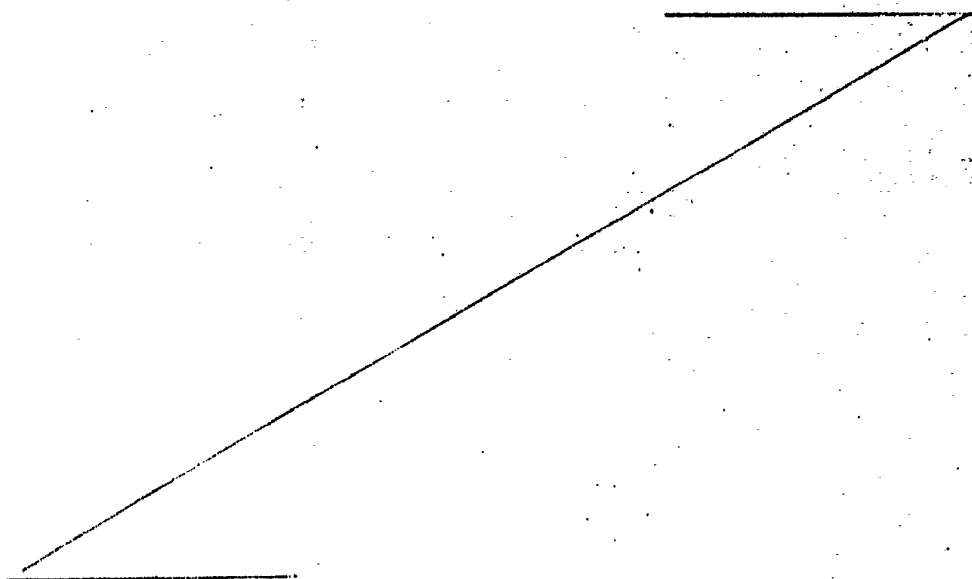


TABLA I.

Secreción en ml. resp.  $\mu$  mol/kg/30 minutos.

		Minutos después de la administración				Secreción total después de la administración.	
		1 - 30	31 - 60	61 - 90	121 - 150	151 - 180	
Control	orina	1,1	1,3	1,3	1,4	0,7	7,2
	Na <sup>+</sup>	68	79	45	51	36	336
	K <sup>+</sup>	88	88	64	42	25	352
1 mg/kg.	orina	4,5	11,9	4,6	3,9	1,0	26,5
	Na <sup>+</sup>	358	1238	935	428	14	2637
	K <sup>+</sup>	170	259	165	212	67	975
3 mg/kg.	orina	10,0	16,1	9,8	5,0	2,5	45,4
	Na <sup>+</sup>	969	1932	1251	622	283	5275
	K <sup>+</sup>	216	259	216	152	119	1065

Efecto de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) en su desarrollo temporal y su efecto total al cabo de 3 horas (Valores

sobre la secreción renal de electrolito y de agua de perros despiertos sedio de cada vez 4 animales).

TABLA I.

Secreción en ml. resp.  $\mu$  mol/kg/30 minutos.

		Minutos después de la administración			
		1 - 30	31 - 60	61 - 90	91 - 120
Control	orina	1,1	1,3	1,3	1,3
	Na <sup>+</sup>	68	79	45	51
	K <sup>+</sup>	88	88	64	45
1 mg/kg. p.o.	orina	4,5	11,9	4,6	1,3
	Na <sup>+</sup>	358	1238	535	428
	K <sup>+</sup>	170	259	165	212
3 mg/kg. p.o.	orina	10,0	16,1	9,8	5,1
	Na <sup>+</sup>	969	1932	1251	622
	K <sup>+</sup>	216	259	216	152

Efecto de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-pirazolona-(5) sobre el desarrollo temporal y su efecto total al cabo de 3 horas (Valores medio)

11 - 120	121 - 150	151 - 180	secreción total después de la administración.
1,4	1,4	0,7	7,2
57	51	36	336
45	42	25	352
3,9	1,0	0,6	26,5
428	64	14	2637
212	102	67	975
5,0	2,5	2,0	45,4
622	283	218	5275
152	119	103	1065

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

TABLA I a.

Secreción en ml. resp.  $\mu$  mol/kg/15 minutos.

Dosis mg/kg. i. v.	testigos periodos de 15 minutos c/u			administración periodos de 15 minutos c/u.				efecto total		
	1	2	3 primer período después de la administración	4	5	6	7		8 sexto período después de la administración a octava	
0,3	orina	2,6	3,0	5,4	7,4	6,9	6,0	5,3	4,8	35,8
	Na <sup>+</sup>	16	13	266	516	502	469	418	361	2532
	K <sup>+</sup>	12	12	53	74	52	43	38	27	287
1,0	orina	2,7	3,7	9,5	14,8	14,3	13,9	12,9	11,7	77,1
	Na <sup>+</sup>	16	20	885	565	1467	1363	1272	1181	7733
	K <sup>+</sup>	31	24	103	127	113	109	107	98	657

Efecto de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-  
de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto  
animales).

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

TABLA I a.

Secreción en ml. resp.  $\mu$  mol/kg/15 minutos.

Dosis mg/kg. i. v.		testigos periodos de 15 minutos c/u			admini períod minuto
		1	2	3 primer período después de la administración	
0,3	orina	2,6	3,0	5,4	7,4
	Na <sup>+</sup>	16	13	266	516
	K <sup>+</sup>	12	12	53	74
1,0	orina	2,7	3,7	9,5	14,8
	Na <sup>+</sup>	16	20	885	565
	K <sup>+</sup>	31	24	103	127
Efecto de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)- de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto animales).					irasc total

administración  
períodos de 15  
minutos c/u.

efecto  
total

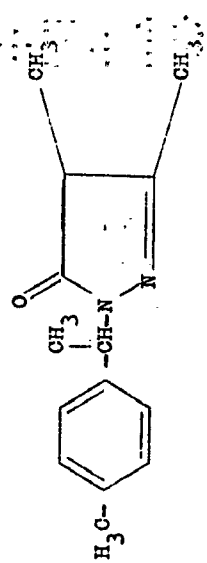
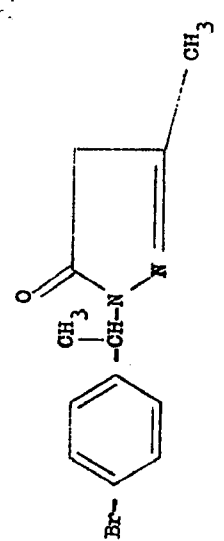
4	5	6	7	8	secreción total des- sexto período pués de la administra- ción (período tercera administración a octava)
7,4	6,9	6,0	5,3	4,8	<u>35,8</u>
516	502	469	418	361	<u>2532</u>
74	52	43	38	27	<u>287</u>
14,8	14,3	13,9	12,9	11,7	<u>77,1</u>
565	1467	1363	1272	1181	<u>7733</u>
127	113	109	107	98	<u>657</u>

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

**POOR  
QUALITY**

T A B L A II.

Secreción en ueq. resp. ml/kg/1 hora

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

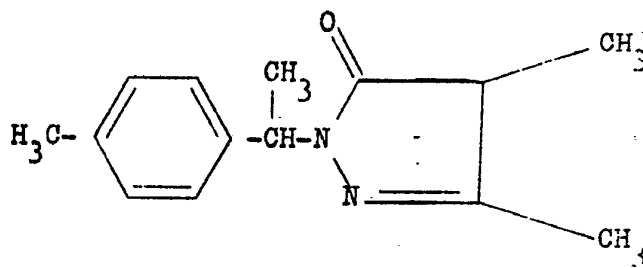
T A B L A II.

Secreción en ueq. resp. ml/kg/1 hora

---

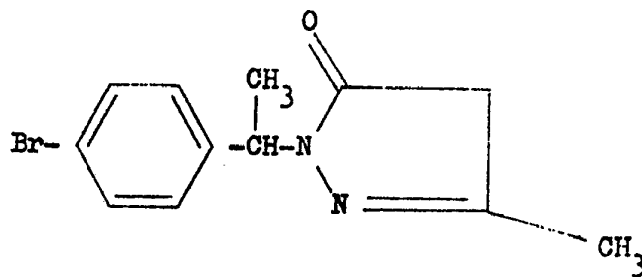
Control

---



3 mg/kg  
p.o.

---



3 mg/kg  
p.o.

---

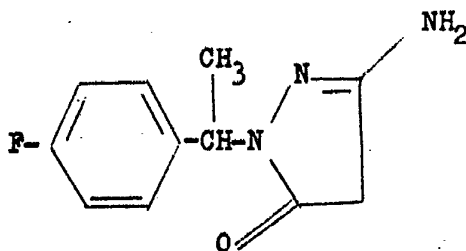
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O
--	-----------------	----------------	------------------

	168	136	2,4
--	-----	-----	-----

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

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

Ejemplo 1



5.

10.

Se calentó 0,1 mol de 1-( $\alpha$ -metil-4-fluorbencil)-3-etoxicarbonilamino-pirazolona-(5) en 200 ml. de ácido Zn-clorhídrico acuoso, después de la adición de 40 ml. de ácido acético durante 2 horas con reflujo. Después del enfriamiento y de la neutralización con lejía diluída de sosa cáustica, pudo aislarse por filtración a succión el producto cristalino.

15.

P.f. = 128 - 130°C; rendimiento: 17,5 g. (79% de la teoría).

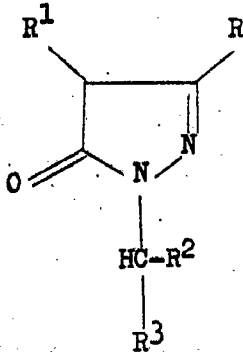
20.

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.

REIVINDICACIONES

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

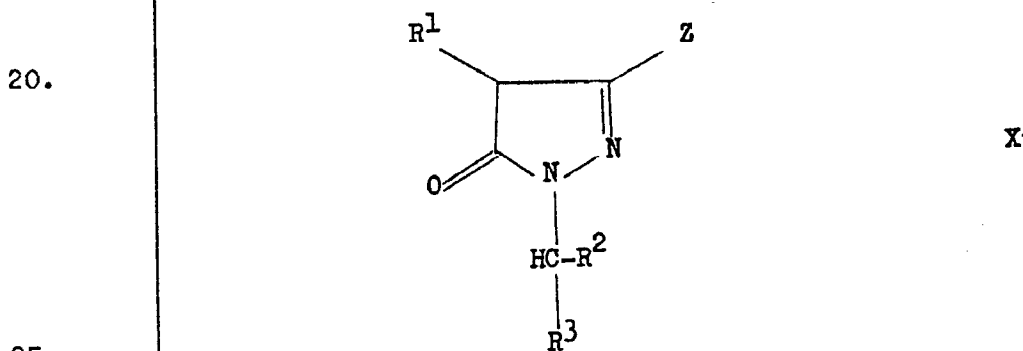
25.



I

30.

5. en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenilo, fenilo o trifluormetilo,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo o arilo eventualmente sustituido,  $R^2$  es alquilo,  $R^3$  es un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo y alcoxi, o que contiene un solo radical alquilamino, trifluormetoxi, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido o  $SO_n$ -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 dos sustituyentes en el radical arilo uno con otro 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 de azufre, o bien  $R^3$  representa un radical naftilo o un radical piridilo, caracterizado porque; derivados de pirazolo-
10. na-(5) 1-sustituida de fórmula X:
- 15.



30. en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba indicados y Z representa halógeno o un radical alcoxi, aralcoxi, alquilmercapto o aralquilmercapto, se hacen reaccionar con amoníaco, eventualmente en presencia de disolventes inertes

a temperaturas entre 50 y 150°C y a presiones entre 1 y 50 atmósferas.

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

5.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 7 MAYO 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

10.

J. GOMEZ ACEBO Y MODRY  
E. E. Firmado: L. Gascó Fernández

