

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	447.064	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	15-4-76	

PATENTE DE INVENCION

(10) PROPIEDADES (11) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
P 23 19 280.5	17 de Abril de 1973	Alemania.-
P 23 63 139.2	19 de Diciembre de 1973	Alemania.-
(27) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO4D/AG1K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la producción de pirazolonas-(5) 1-sustituidas.		
(70) SOLICITANTE (S)		
Bayer Aktiengesellschaft.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-		
(72) INVENTOR (ES)		
Eike Möller, Karl Meng, Egbert Wehinger, Harald Horstmann.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-		

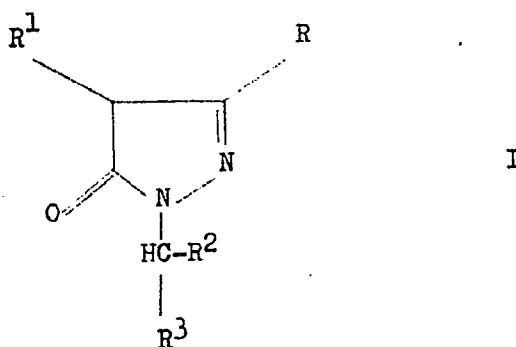
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas pirazolonas-(5) 1-sustituídas, útiles como medicamentos, particularmente como diuréticos y antihipertensivos.

5. Ya se ha dado a conocer que 3-aminopirazolonas fueron empleadas como agentes de copulación de colores para la fotografía en colores (A. Weissberger et al. J. Amer. Chem. Soc. 64, 2183 (1942) 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, 10. 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 anti-flogísticos [compárese: G. Ehrhart y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1.972)].

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

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



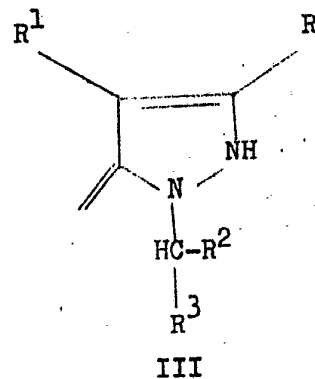
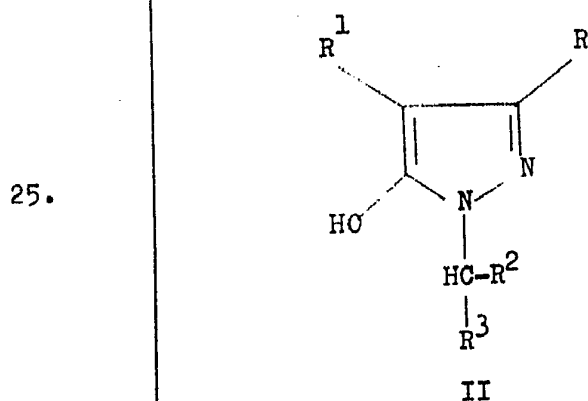
25.

30.

en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenilo, fenilo

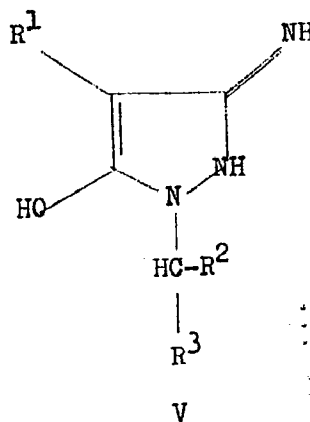
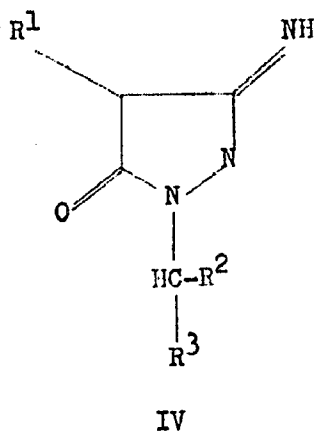
5. o trifluormetilo;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo o arilo eventualmente sustituido;  $R^2$  es un radical arilo sustituido que contiene hasta dos sustituyentes iguales o distintos del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo, alquilo, alquenilo y alcoxi, o que contiene un sólo 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 unido 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; como tales o en forma de sus sales, muestran fuertes propiedades diuréticas, saluréticas antihipertensivas y antitrombóticas.

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



Especialmente las 3-aminopirazolonas-(5), además, pueden presentarse todavía en las siguientes formas imino:

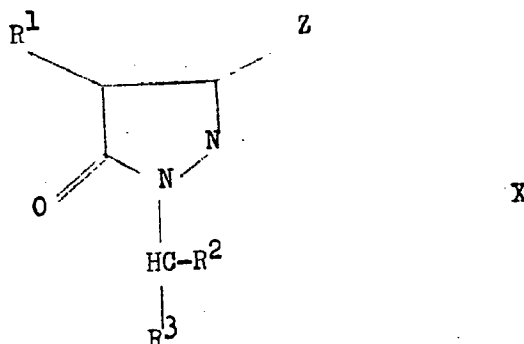
5.



10

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

15.



20.

25.

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 amoniaco, eventualmente en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre 50 y 150°C y a una presión elevada.

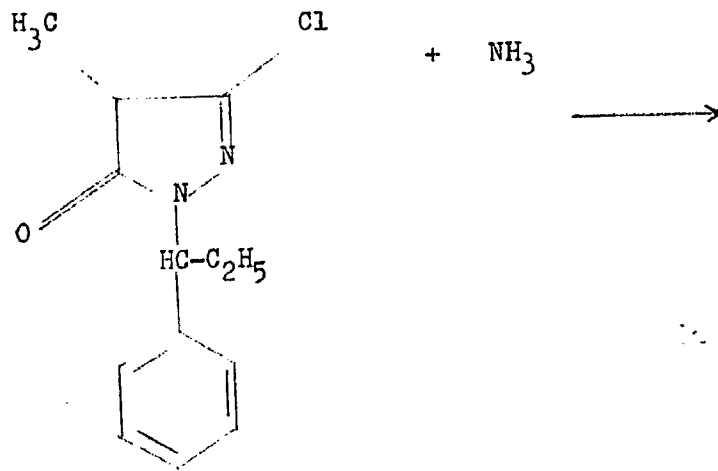
La producción de los antípodos ópticos de los compuestos según la invención procede:

30.

según métodos conocidos de la literatura (compáre-

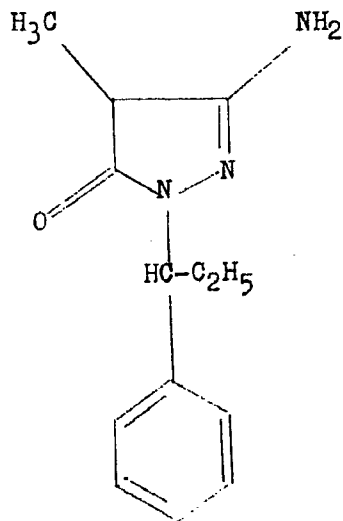
- se: por ejemplo, "Houben Weyl" IV/2, páginas 509 y siguientes): por acción recíproca de los compuestos según la invención con un medio quiral, preferiblemente por reacción del compuesto según la invención con el derivado de un ácido ópticamente activo, tal como por ejemplo, ácido sulfónico de alcanfor, 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 por reacción de derivados de pirazolona-(5) ópticamente puros de la fórmula X que son obtenibles también según métodos conocidos de la literatura, con amoníaco.
5. 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 sustancias y han de ser considerados un enriquecimiento de la farmacéutica.
10. 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.
- 15.
- 20.
- 25.

5.



10.

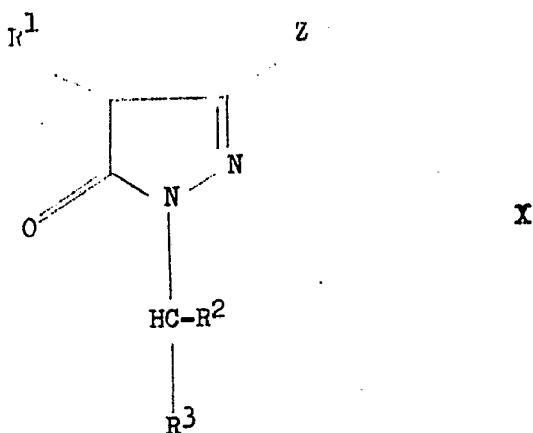
15.



20.

25.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se hace reaccionar un derivado de pirazolona-(5) de la fórmula X



5.

10.

con amoníaco.

15.

En la fórmula X, Z representa preferiblemente halógeno, un radical alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un radical benciloxi, un radical alquilmecapto lineal o ramificado, particularmente cloro o bromo y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba definidos.

20.

Los derivados de pirazolona-(5) de la fórmula X empleados como sustancias de partida, pueden ser producidos en forma sencilla según métodos conocidos de la literatura [compárese: por ejemplo, Patente japonesa 2872 (64) (1961), G. Barnikow, Chem. Ber. 100, 1661 (1967)].

25.

Para los compuestos de halógeno ( $Z = \text{cloro o bromo}$ ) a emplear con preferencia, como ejemplos sean mencionados:

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

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

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

3-cloro-1-( $\alpha$ -metil-4-bromo-3-clorobencil)pirazolo-

na-(5),

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

30.

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Como diluyentes entran en consideración agua y todos los disolventes y, si éstos son miscibles con agua, eventualmente diluidos con agua. A estos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, éter monometílico de glicol y éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano y éter dimetílico de glicol.

20. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 20° y 220°C, preferiblemente entre 50° y 150°C. Puede trabajarse tanto a la presión normal, como también en recipientes cerrados a presiones elevadas.

25. En la realización del procedimiento según la invención, se hace reaccionar un mol del derivado de pirazolona X con un exceso de 2 a 20 veces, preferiblemente de 10

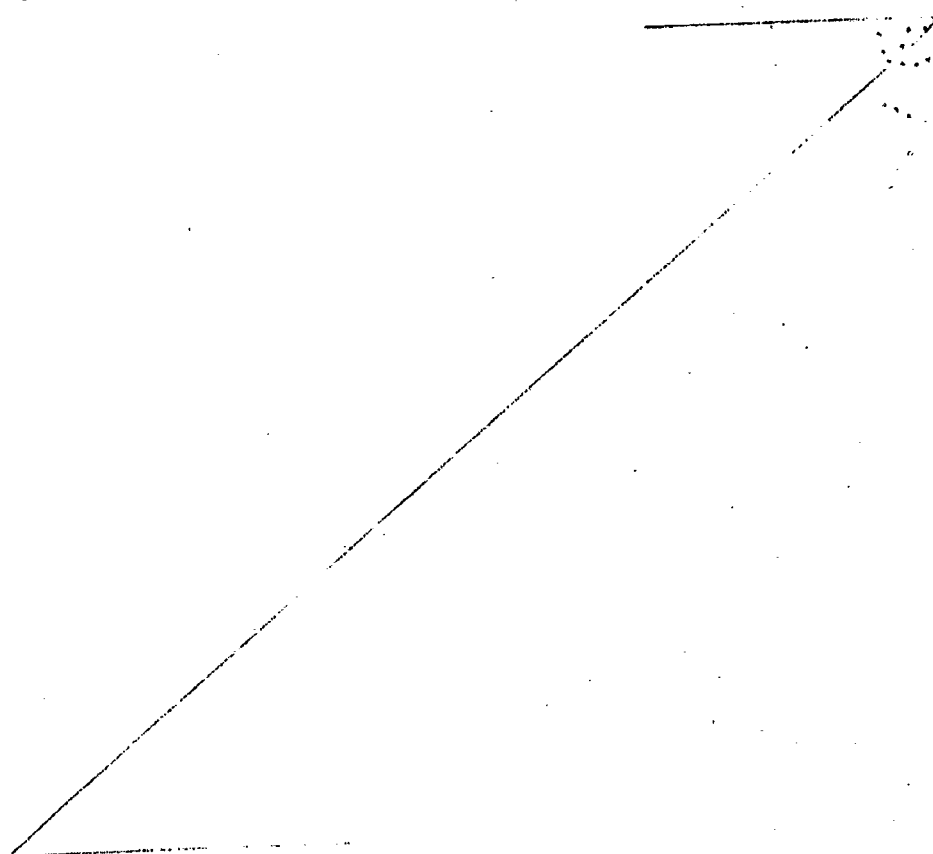
30.

veces su cantidad de amoníaco.

5. De preferencia, se trabaja de tal manera que se hacen reaccionar los componentes de reacción en un disolvente inerte en un recipiente cerrado a una temperatura elevada. Los compuestos formados según la invención 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:



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-( $\alpha$ -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)-pirazolona-(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).

30 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 -  
estados hipertónicos y edematosos y para la expulsión de sus

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

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

15 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.

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

25 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

30

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.

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 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 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 -

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 -  
5 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, se nombradas: sales de magnesio, sales de calcio, sales de aluminio y sales de hierro.  
10

Por lo general, comprobó ser ventajoso suministrar, en la aplicación parenteral, aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, de preferencia, aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg. del peso de cuerpo por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral de la dosificación es de aproximadamente 0,1 a -  
15 500 mg/kg., preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg. del peso de cuerpo por día.

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 -  
20 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 -  
25 varias administraciones individuales sobre el día.

Estas indicaciones valen para la aplicación de los  
30

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 humedecerse la mezcla con una solución acuosa de gelatina, ésta es granulada a través de una criba. Después del secamiento se agregan 60 g. de talco y 5 g. de sulfato laurílico de sodio. De esta mezcla se comprimen unas 10.000 pastillas con un contenido de sustancia activa de 20 mg. cada una,
- 10
- 15 2) 20 g. de la sal sódica de 3-metil-1-( $\alpha$ -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 asépticas en ampollas estériles de una capacidad de 5 ml. cada una y con un contenido de sustancia activa de 20 mg. cada una.
- 20

Para la demostración del efecto diurético y salurético de los compuestos según la invención en su desarrollo temporal se administró a perros la 3-metil-1-( $\alpha$ -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 prepara-  
do 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-  
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).

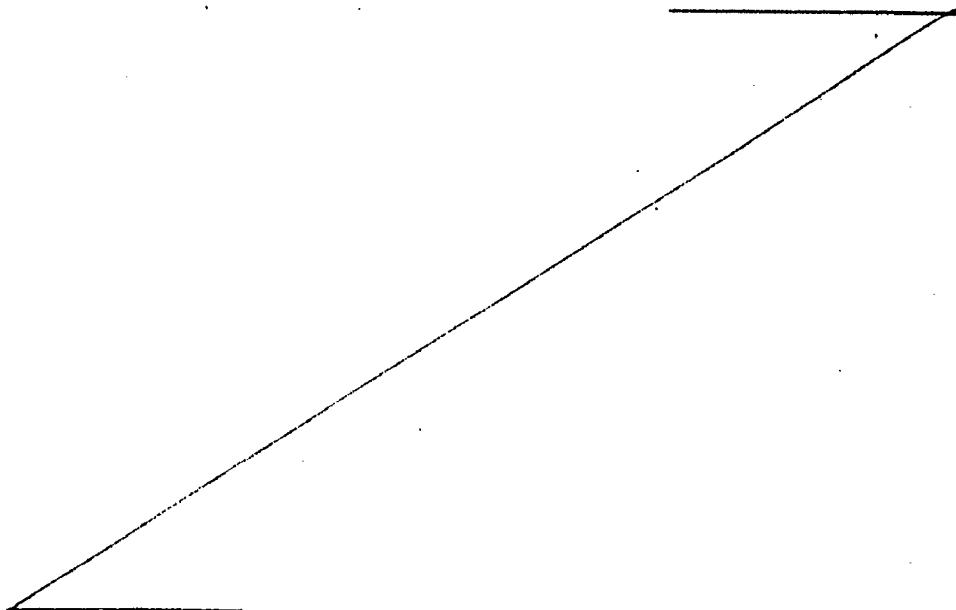


TABLA I.

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

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

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

	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
3,0	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.

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

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

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 medio

91 - 100	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
3,5	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.	1	2	3	4	5	6	7	8	efecto total
		testigos períodos de 15 minutos c/u	primer período después de la administración	administración período de 15 minutos c/u				sexto período después de la administra- ción (período tercera administración a octava)	
0,3	2,6	3,0	5,4	7,4	6,9	6,0	5,3	4,8	35,8
	Na <sup>+</sup>	13	266	516	502	469	418	361	2532
	K <sup>+</sup>	12	53	74	52	43	38	27	287
1,0	2,7	3,7	9,5	14,8	14,3	13,9	12,9	11,7	77,1
	Na <sup>+</sup>	20	885	565	1467	1363	1272	1181	7733
	K <sup>+</sup>	24	103	127	113	109	107	98	657

Efecto de 3-metil-1-( $\alpha$ -metil-3,4-diclorobencil)-  
pirazolona-(5) sobre la secreción renal de electrolito y de agua  
de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto  
total al cabo de una hora y media (Valores 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			admini- stración período minutos
		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)-irazole de perros despiertos en su desarrollo temporal y su efecto total (animales).

administración  
período de 15  
minutos c/u

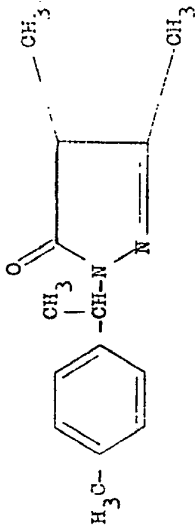
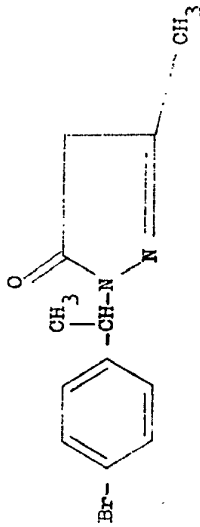
efecto  
total

4	5	6	7	8	secreción total des- 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>77,2</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

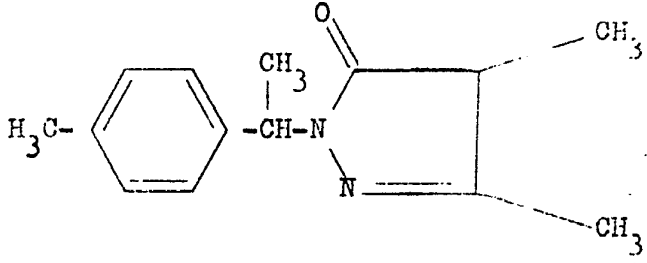
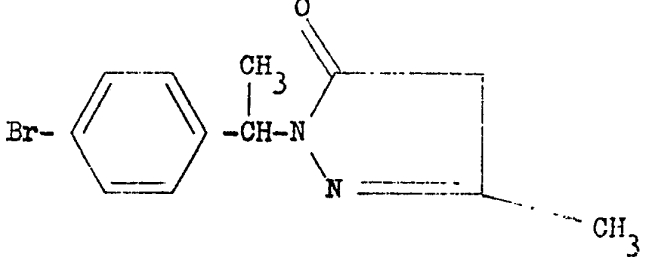
T A B L A II.

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>	1158	358	10,5
	3 mg/kg. p.o.		
 <p>Br-</p>	1106	334	8,7
	3 mg/kg. 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.

**POOR  
QUALITY**

---

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O
	168	136	2,4

---

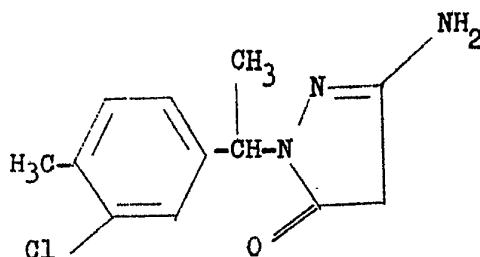
3 mg/kg. 1158 358 10,5  
p.o.

---

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

---

Ejemplo 1



10. Se disolvieron 0,2 moles de 1-(3-cloro-4-metilbencil)-3-cloropirazolona-(5) en 100 ml. de etanol, en la solución se distribuyeron 17 g. de amoníaco y se la calentó en un autoclave agitador durante 2 horas a 150°C.

Después de la concentración de la solución de reacción, se obtuvo el producto en bruto; se lo recristalizó dos veces en etanol.

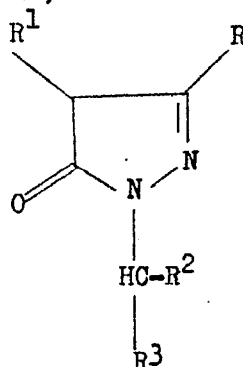
15. P.f. = 86 - 88°C; rendimiento: 4,2 g. (8,5 % de la teoría).

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:

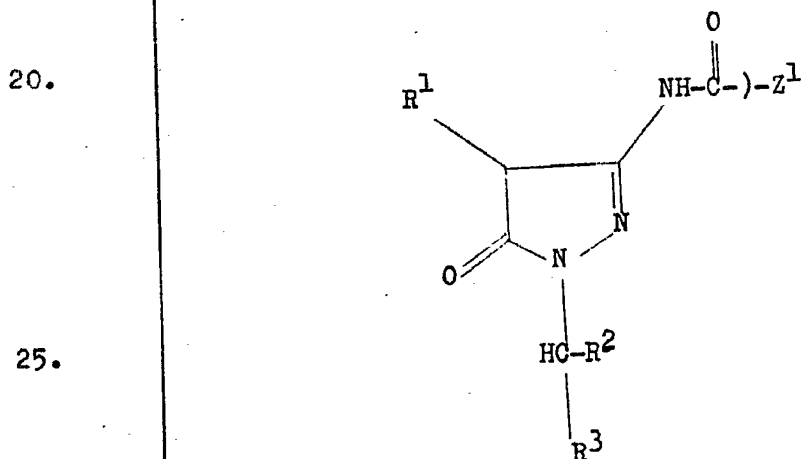
25.



I

30.

5. en la que R es hidrógeno, amino, alquilo, alquenilo, fenilo o trifluormetilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo o arilo eventualmente sustituido, 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 y 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 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<sup>3</sup> representa un radical naftilo o un radical piridilo, caracterizado porque especialmente en el caso de que R en la fórmula I representa un grupo amino, derivados de pirazolona-(5) de fórmula XI:
- 10.
- 15.



XI

30. en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba defini-

dos y  $Z^1$  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.

5.

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

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

10.

Madrid, 28 MAYO 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

GOMEZ ACEBO Y MODEI

p. Firmador L. Gascó Forcadell