

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

12-DIC-1977

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	43299	10	A 1
21	FECHA DE PRESENTACION			
22				

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 58 117.3		23 Diciembre 1975		Alemania

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparaci3n de derivados de 3-nitropirazol"

71	SOLICITANTE (ES)
	BOEHRINGER MANNHEIM GMBH.

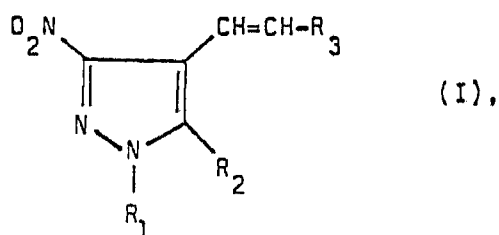
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Mannheim-Waldhof (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. phil. Herbert Berger, Dr. phil. Rudi Gall, Dr. ing. Kurt Stach, Dr. rer. nat. Max Thiel y Dr. med. Wolfgang V6mel.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fern6ndez Candelas

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de derivados de 3-nitropirazol de la fórmula general I



5 en la que

R_1 significa un radical alcohilo inferior;

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior;

R_3 significa un grupo ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior o el radical $\text{-C-NR}_4\text{R}_5$, representando



R_4 un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, carbamoilo, alcoholcarbamoilo, dialcoholcarbamoilo, tiocarbamoilo, ureido, tioureido, hidroxifenilo, picolilo o un grupo alcohilo inferior, alquenilo inferior o cicloalcohilo que en caso deseado lleva un sustituyente ciano, hidroxilo, pirrolidino, piperidino, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior o acilamino inferior; y

R_5 un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o, conjuntamente con R_4 , un puente alcoholeno inferior; y sus sales farmacológicamente compatibles para preparados farmacológicos con un contenido de sustancias de la fórmula gene -

ral I.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la fórmula general tienen un excelente efecto antimicrobiano tanto "in vitro" como también "in vivo" (especialmente por vía sistémica y en el tracto urinario).

Los radicales alcohilo en las definiciones de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_4 y R_5 así como el grupo alcoxi en la definición del sustituyente R_3 pueden ser de cadena recta o ramificados y contener 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren especialmente los grupos metilo, etilo e isopropilo en calidad de radical alcohilo o el grupo metoxi en calidad de radical alcoxi.

Un radical alqueno como sustituyente R_4 puede contener 2 a 5, preferiblemente 2 a 3, átomos de carbono.

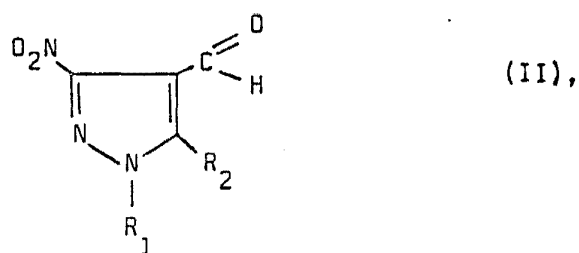
Como un grupo cicloalcohilo del sustituyente R_4 hay que entender un radical con 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente el radical ciclopropilo.

Un sustituyente acilamino en la definición del grupo R_4 puede contener 2 a 6, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono. Preferiblemente se utiliza el grupo acetilamino.

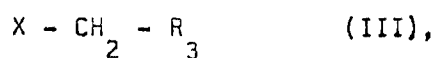
El puente alcohileno formado a partir de los radicales R_4 y R_5 posee 4 a 5, preferiblemente 5, átomos de carbono.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizada porque, de manera en sí conocida,

a) se hacen reaccionar 3-nitro-4-formil-pirazoles de la fórmula general II

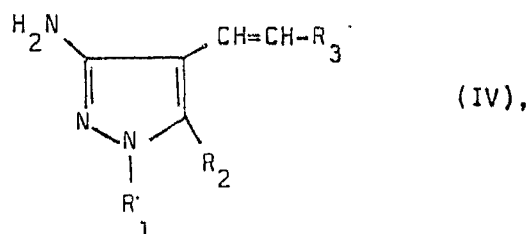


en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general III



en la que X significa un átomo de hidrógeno o el radical R_3 , y R_3 tiene los significados arriba indicados, y caso de que X represente el radical R_3 , se descarboxila a continuación, eventualmente tras previa saponificación;

b) se hacen reaccionar derivados de 3-amino-pirazol de la fórmula general IV



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, en las condiciones de la reacción Nitro-Sandmeyer para formar los correspondientes compuestos nitrados, y

en caso deseado, en los compuestos de la fórmula general I, así obtenidos, se transforma posteriormente un determinado sustituyente R_3 , por saponificación, esterificación, transesterificación, amidificación, transamidificación, 5 deshidratación, alcoholación o acilación, en otro sustituyente R_3 .

Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos según los modos de procedimiento a) y b), pueden ser hechos reaccionar a continuación eventualmente con ácidos 10 farmacológicamente compatibles o, en el caso de que R_3 represente un radical carboxilo, con una base no tóxica, para formar sales.

La reacción de 3-nitro-4-formil-pirazoles de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general 15 III se efectúa según métodos en general conocidos, ventajosamente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo piridina, eventualmente en presencia de un poco de piperidina y a temperatura elevada. En el caso de que el sustituyente X en la fórmula general III represente un átomo 20 de hidrógeno, pueden emplearse también derivados reactivos de compuestos de la fórmula general III, por ejemplo un anhídrido de ácido carboxílico.

Derivados de 3-amino-pirazol de la fórmula general IV son transformados de modo usual, preferiblemente 25 por reacción con un nitrito de metal alcalino (nitrito de sodio o potasio) y un ácido mineral en presencia de polvo de cobre en calidad de catalizador a temperaturas entre -

-10 y +30°C, pasando por las correspondientes sales de diazonio, en los compuestos nitrados de la fórmula general I.

La posterior transformación de un radical R_3 en otro radical R_3 , que se ha de llevar a cabo en caso deseado, puede efectuarse de modo usual por saponificación, esterificación, transesterificación, amidificación, transamidificación, deshidratación, alcoholación o acilación.

Por ejemplo, un compuesto, en el que R_3 representa un grupo ciano, puede ser saponificado posteriormente de modo usual para formar el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, en la que R_3 significa un radical carboxilo. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo con ácidos fuertes, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, o con lejías de metales alcalinos, por ejemplo lejía de sosa al 20%. Por elección de condiciones apropiadas de reacción es posible hidrolizar el grupo nitrilo sólo hasta la etapa de la amida de ácido carboxílico, por ejemplo con ácido sulfúrico al 98% o con solución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno.

A la inversa, en caso deseado, una amida de ácido carboxílico de la fórmula general I puede ser transformada posteriormente de modo conocido, por ejemplo por tratamiento con oxicloruro de fósforo a temperatura elevada, en el correspondiente nitrilo (R_3 en la fórmula I = CN). Además es posible transformar un éster de ácido carboxílico

boxílico de la fórmula general I ($R_3 =$ alcoxycarbonilo) en el correspondiente ácido carboxílico ($R_3 =$ grupo carboxilo). Esta saponificación se efectúa de modo usual, preferiblemente por tratamiento del éster de ácido carboxílico con solución diluida de hidróxido de metal alcalino a temperatura elevada.

A la inversa de esta reacción también un ácido carboxílico de la fórmula general I ($R_3 =$ grupo carboxilo) puede ser esterificado de modo usual para formar el correspondiente compuesto alcoxycarbonílico de la fórmula general I, preferiblemente haciendo reaccionar con un alcohol inferior, de modo preferido metanol o etanol, en presencia de un halogenuro de hidrógeno.

La transformación de un grupo carboxilo en una función éster puede realizarse también en dos etapas, transformando primero el ácido carboxílico de modo usual en un derivado reactivo de ácido carboxílico, por ejemplo en un cloruro de ácido carboxílico, y haciendo reaccionar éste a continuación con un alcohol inferior, preferiblemente metanol o etanol, o su sal de metal alcalino, preferiblemente su sal de sodio o potasio, para formar los deseados ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general I.

Además es posible transformar un compuesto alcoxycarbonílico de la fórmula general I por reacción con un correspondiente alcohol inferior de manera en general conocida, ventajosamente en presencia de un ácido o una

base como catalizador, para formar un compuesto alcoxi-carbonílico de la fórmula general I con un radical alcoxi distinto.

La transformación de una sustancia de la fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo carboxilo, en un derivado de amida de ácido carboxílico de la fórmula general I ($R_3 = \begin{array}{c} -C-NR_4R_5 \\ \parallel \\ O \end{array}$), que en caso deseado -

se ha de llevar a cabo posteriormente, es realizada de acuerdo con métodos en general conocidos, por ejemplo - por reacción de un ácido carboxílico o de un éster de ácido carboxílico de la fórmula general I con amoníaco - o con un producto de sustitución del mismo. No obstante, de modo especialmente preferido también en este caso se ha de transformar en primer término el ácido carboxílico, de modo conocido, en un derivado capaz de reaccionar, por ejemplo el cloruro de ácido carboxílico, y sólo luego hacer reaccionar éste con amoníaco o con un producto de sustitución del mismo para formar las deseadas amidas de ácido carboxílico de la fórmula general I. Esta última etapa de reacción se lleva a cabo de modo usual, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo piridina, dioxano o tolueno, eventualmente en mezcla con agua, dependiendo de la capacidad para reaccionar de los componentes de reacción a una temperatura entre -20 y $+200^\circ\text{C}$.

Un tipo de posterior alcoholación en N lo cons-

resulta el deseado derivado de ureido de ácido carboxílico de la fórmula general I.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse transformando derivados de 3-amino-4-alcoxi-carbonil-pirazol (véase Helv. Chim. Acta 42, 349/1959) en los correspondientes compuestos 3-nitrados, por ejemplo con un nitrito de metal alcalino y un ácido mineral en presencia de polvo de cobre, y saponificando en caso deseado la función éster de ácido carboxílico, de modo conocido, para formar el grupo carboxilo libre. Los derivados de 3-nitro-4-carboxil-pirazol o 3-nitro-4-alcoxi-carbonil-pirazol obtenidos pueden luego ser transformados de acuerdo con métodos en sí conocidos en los compuestos aldehídicos de la fórmula general II.

Por ejemplo, es posible transformar un ácido 3-nitro-pirazol-4-carboxílico, apropiadamente sustituido, en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico, reducir éste, por ejemplo, con aluminio-tri-ter-butoxi-hidruro de litio a muy baja temperatura para formar una mezcla de un derivado de 3-nitro-pirazol-4-aldehído-pirazol y de un derivado de 3-nitro-4-hidroximetil-pirazol, y tratar a ésta con un agente oxidante apropiado, ventajosamente tetraacetato de plomo, para transformar también su componente hidroximetílico en el deseado aldehído de la fórmula general II. También se puede reducir totalmente el ácido 3-nitro-pirazol-4-carboxílico libre o un correspondiente éster para formar un derivado de 3-nitro-4-hi-

droximetil-pirazol, por ejemplo con borohidruro de sodio con o sin cloruro de aluminio anhidro, y oxidar a continuación, por ejemplo, con tetraacetato de plomo, para formar un compuesto de 3-nitro-pirazol-4-aldehido de la fórmula general II.

Los compuestos de partida de la fórmula general IV pueden ser preparados transformando un derivado de 3-amino-4-alcoxi-carbonil-pirazol (véase Helv. Chim. Acta 42, 349/1959) en el correspondiente derivado de 3-amino-pirazol-4-aldehido. Esto, en principio, puede realizarse de acuerdo con los mismos modos que se mostraron en el párrafo precedente para los compuestos 3-nitrados análogos. Los derivados de 3-amino-pirazol-4-aldehido obtenidos pueden ser hechos reaccionar luego de modo en sí conocido con ácido malónico o con sus derivados, de modo análogo a la variante de procedimiento a), para formar los deseados derivados de ácido 3-amino-pirazol-4-acrílico de la fórmula general IV.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I en sales farmacológicamente compatibles se hacen reaccionar los primeros de modo usual, preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico o, en

el caso de que R_3 represente un radical carboxilo, con la cantidad equivalente de una base orgánica o inorgánica - no tóxica.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de modo en sí conocido con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas y son moldeadas por ejemplo a la forma de tabletas o grageas, o son suspendidas o disueltas en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva, - con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que - contiene los aditivos usuales en el caso de soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, inductores de disolución o tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y citrato, etanol, agentes formadores de complejos, tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno)líquido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, y polí

meros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

- 5 Preferiblemente, en el sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos, se emplean los siguientes:
- N-isopropilamida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 189-192°C.
- 10 N-cianometilamida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 172-174°C.
- N-acetileminoetil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 246-249°C.
- Tioureido de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 211-212°C.
- 15 Semicarbazida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico
- N-piperidino-metil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 185-186°C
- 20 N-aminoetil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico
- N-(N'-metil-carbamoil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 257-258°C.
- N',N'-dimetilureido de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 174-176°C.
- 25 N-metil-N-aminoetil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

El invento es explicado con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Acido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

5 6,3 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehido se agitan con 4,45 g de ácido malónico y 2 ml de piridina - durante 30 minutos a 100°C y después del enfriamiento la masa de reacción se tritura con isopropanol, se filtra - con succión y se lava con isopropanol y éter. El produc-
10 to cristalizado obtenido se tritura adicionalmente con algo de agua y después de filtración con succión y secado (a 80°C en vacío) se obtienen 4,86 g de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión: 222-223°C.

15 De manera análoga, a partir de 1,5-dimetil-3-nitro-pirazol-4-aldehido y ácido malónico se obtiene el - ácido 3-(1,5-dimetil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 192-194°C.

20 La preparación del 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehido utilizado como material de partida se efectúa del siguiente modo:

a) Acido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico.

25 1,55 g de 1-metil-3-amino-4-carbometoxi-pirazol (Helv. Chim. Acta 42 , 349/1959) son disueltos en 8,8 ml de ácido fluobórico al 35% y 10 ml de agua. Esta solución

es vertida en una solución fría a 5°C, que contiene 10 g de nitrito de sodio en 50 ml de agua así como 1 g de polvo de cobre. Se agita posteriormente durante 2 horas a la temperatura ambiente, se filtra y el residuo se lava con acetato de etilo. Los productos filtrados reunidos son extraídos con acetato de etilo, el extracto es secado y concentrado. El residuo (1,65 g) es agitado durante 30 minutos en 16,5 ml de lejía de sosa 2 n a 100°C. Se enfría, se filtra y el producto filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 6 n. Tras filtrar con succión, lavar con agua y secar se obtienen 0,7 g de ácido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico de punto de fusión 186-188°C.

b) 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído

Variante I:

15 15 g de ácido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico se ponen en ebullición con 150 ml de cloruro de tionilo durante 1 hora a reflujo, la solución obtenida se concentra por evaporación en vacío, el residuo se tritura con 60 ml de éter de petróleo y de este modo se obtienen 16 g de cloruro de ácido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico de punto de fusión 68-70°C.

14,6 g de este producto se disuelven en 155 ml de 1,2-dimetoxi-etano, se incorporan a -60 hasta -70°C en 45 minutos, en porciones, 20 g de aluminio-tri-ter-butoxi hidruro de litio, luego se agita posteriormente durante 1 hora, dejándose subir la temperatura de la solución lenta

mente a 0°C, y se vierte en 0,5 litros de hielo/agua. El precipitado separado se filtra con succión, el producto filtrado transparente se satura con sal común y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos son lavados con solución acuosa de bicarbonato de sodio, secados en vacío y concentrados por evaporación. De este modo se obtienen 5 g de residuo de concentración por evaporación, que de acuerdo con el cromatograma en capa delgada consta de partes aproximadamente iguales de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído y 1-etil-3-nitro-4-hidroximetil-pirazol.

Luego, esta mezcla se disuelve en 250 ml de tolueno caliente, se añaden con agitación en porciones 25 g de tetraacetato de plomo, a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora, se añaden nuevamente 5 g de tetraacetato de plomo, se pone en ebullición nuevamente durante 1 hora a reflujo y después del enfriamiento se filtra con succión la sal de plomo. El producto filtrado en tolueno se agita con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, luego se separa por filtración con succión del material no disuelto y en el producto filtrado se separa la fase orgánica. Después de secar y concentrar por evaporación en vacío la solución en tolueno quedan 4,85 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído prácticamente homogéneo según cromatografía en capa delgada.

Variante II

0,52 g de ácido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carbo

xílico se incorporan en porciones con agitación en una -
solución de 0,11 g de borohidruro de sodio en 3 ml de -
dietilenglicoldimetileter absoluto, subiendo la tempera-
tura a aproximadamente 45°C. Luego se añade lentamente -
5 una solución de 0,13 g de tricloruro de aluminio anhidro
en 5 ml de dietilenglicoldimetileter absoluto, se agita
durante 1 hora a la temperatura ambiente y durante 1 ho-
ra a 60-65°C, se añaden nuevamente 0,05 g de borohidruro
de sodio y 0,06 g de tricloruro de aluminio anhidro y se
10 agita nuevamente durante 1 hora a 60-65°C.

Entonces se enfría, se vierte sobre hielo des-
menuzado, al que se ha añadido algo de ácido clorhídrico
concentrado, se extrae tres veces con acetato de etilo,
los extractos reunidos se secan, se concentran por eva-
15 poración en vacío a 70°C (temperatura del baño), el re-
siduo de concentración por evaporación se tritura con -
éter de petróleo, y de este modo se obtienen 0,45 g de
1-metil-3-nitro-4-hidroximetil-pirazol bruto, que des -
pués de tratamiento con un poco de solución acuosa de -
20 bicarbonato de sodio, de filtración con succión y de la-
vado con agua, funde a 150-152°C.

O bien se pueden transformar también 12 g de -
ácido 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico en 300 ml de
etanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso y por -
25 reposo durante 12 horas a la temperatura ambiente, en -
13,3 g de éster etílico de ácido 1-metil-3-nitro-pira -
zol-4-carboxílico de punto de fusión 69-71°C.

7,62 g de este producto se añaden a una suspensión agitada de 1,35 g de borohidruro de sodio en 63 ml de 1,2-dimetoxietano. En esto se incorporan luego con agitación en porciones 1,6 g de tricloruro de aluminio, no dejándose subir la temperatura por encima de 50°C, y a continuación se agita posteriormente durante 2 horas a 65°C. Una vez terminada la adición de 0,34 g de borohidruro de sodio y 0,4 g de tricloruro de aluminio y después de agitación adicional durante 1,5 horas a 65°C se concentra la suspensión por evaporación en vacío a 50°C (temperatura del baño), el residuo de concentración por evaporación se suspende en aproximadamente 50 ml de agua, se ajusta a pH alrededor de 1 con ácido clorhídrico concentrado, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y de este modo se obtienen 4,96 g de 1-metil-3-nitro-4-hidroximetil-pirazol de punto de fusión 150-153°C.

1,57 g de este 1-metil-3-nitro-4-hidroximetil-pirazol obtenido de este modo en 75 ml de tolueno caliente se mezclan con agitación con 6,65 g de tetraacetato de plomo, se agita a reflujo posteriormente durante 1,5 a 2 horas, después de enfriar se filtra con succión la sal de plomo, el producto filtrado se agita con solución acuosa 2 n de carbonato de sodio, la fase orgánica se separa, se seca y se la concentra por evaporación en vacío, quedando 1,46 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído. Después de triturar con un poco de isopropanol y de lavar con isopropanol y éter, el punto de fusión es 81-83°C (rendimiento

0,85 g).

EJEMPLO 2

Ureido de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

2 g de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
5 acrílico (para su preparación véase Ejemplo 1) se agitan durante 1 hora a reflujo con 24 ml de cloruro de oxalilo, la solución se concentra por evaporación en vacío, se aña de algo de éter de petróleo, se concentra nuevamente por evaporación, y se repite este último procedimiento una -
10 vez más con el fin de eliminar totalmente el cloruro de oxalilo y el ácido clorhídrico. De esta manera se obtienen 2,19 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico bruto; punto de fusión: 84-86°C.

A una suspensión de 0,46 g de urea en 14 ml de
15 piridina pura se añade gota a gota en 15 minutos a 50°C, con agitación, una solución de 1,5 g de este cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico bruto en 14 ml de dioxano seco, se agita posteriormente durante 2 horas a 50°C, después de enfriar a la temperatura am -
20 biente se filtra con succión el material no disuelto, se lava con dioxano y éter, y el producto así obtenido (1,5 g) se tritura con 3 ml de agua. Luego se filtra con succión, se lava con agua y éter, y tras secar se obtienen
25 0,95 g de ureido de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 244-246°C (con formación de espuma).

EJEMPLO 3Amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

A partir de 1,26 g de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 1) y 15 ml de cloruro de oxalilo se prepara, tal como se describe en el Ejemplo 2, el correspondiente cloruro de ácido acrílico y éste se disuelve en 45 ml de tolueno puro. En esta solución se introduce a 15-20°C, con agitación durante 15 minutos, amoníaco gaseoso seco. El producto cristalizado precipitado se filtra con succión, se lava con tolueno y, después de secar, se tritura con agua. Después de ello se filtra con succión nuevamente, se lava con agua y con etanol y se seca a 110°C en vacío. Así se obtienen 1,17 g de amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 255-257°C (modificación a partir de 248°C). El producto contiene todavía alrededor de 1/3 moles de agua.

De manera análoga, a partir de ácido 3-(1,5-dimetil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, pasando por su cloruro de ácido, y de amoníaco gaseoso se obtiene amida de ácido 3-(1,5-dimetil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 225-229°C.

EJEMPLO 4N-hidroxi-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

8,12 g de clorhidrato de hidroxilamina son di -

sueltos en 100 ml de metanol y se añaden 9,35 g de hidróxido de sodio en 140 ml de metanol. El cloruro de sodio precipitado es separado y el volumen total de la solución es completado con metanol hasta 250 ml. 12,5 ml de esta solución (que contienen 0,193 g de hidroxilamina) se mezclan a 0°C en porciones con 0,54 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2), se agita durante 15 minutos más a 0°C intensamente, luego se deja subir a la temperatura ambiente, se filtra con succión y se lava con metanol. La sustancia de color amarillo pardo así obtenida se suspende en aproximadamente 3 ml de agua, se acidifica bien con ácido clorhídrico 2 n, se filtra con succión la sustancia coloreada de beige, se lava con agua y se seca en vacío.

De este modo se obtienen 0,36 g de N-hidroxiamida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 172-174°C (con formación de espuma). 0,1 g de esta sustancia son recristalizados en 2 ml de una mezcla de dioxano y agua (9:1) con adición de carbón activo. El producto recristalizado manifiesta un punto de fusión de 183-184°C.

EJEMPLO 5

N-(β-hidroxietil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

En una solución de 0,6 g de β-hidroxietilamina en 12 ml de metanol se incorporan a 0°C en porciones 0,65

g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2), se agita posteriormente durante 10 minutos a 0°C y luego durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Entonces se filtra con succión, se lava con metanol y éter y de este modo se obtienen 0,42 g de N-(β-hidroxiethyl)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión -176-178°C (con formación de espuma).

EJEMPLO 6

10 Tiosemicarbazida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

A una suspensión de 0,3 g de tiosemicarbazida en 6 ml de piridina absoluta se añade gota a gota en 45 minutos a 2-3°C una solución de 0,65 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2) en 6 ml de dioxano, se agita posteriormente durante 1 hora a 2-3°C y durante 1 hora a la temperatura ambiente, la suspensión se concentra por evaporación en vacío y el residuo sólido se tritura con ácido clorhídrico 1 n. Después de filtrar con succión y lavar con agua se obtienen de este modo 0,68 g de tiosemicarbazida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 208-210°C (con formación de espuma).

25 EJEMPLO 7

Acido 3-(1-etil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

20 g de 3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo se agitan con 17,5 ml de yoduro de etilo, 21 g de carbonato de potasio y 145 ml de 1,2-dimetoxietano durante 2 horas a reflujo, y después del enfriamiento se separa por filtración -
5 con succión el material inorgánico. El producto filtrado se concentra por evaporación en vacío, el residuo de concentración por evaporación se disuelve en aproximadamente 250 ml de acetato de etilo y esta solución se agita con -
150 ml de solución acuosa 2 n de carbonato de potasio y -
10 con solución de tiosulfato de sodio. La fase orgánica es separada, secada y concentrada por evaporación en vacío, quedando en forma de aceite 21,7 g de 1-etil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo bruto.

15,7 g de 1-etil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo
15 se incorporan en una solución de 15,7 g de hidróxido de sodio sólido en 170 ml de agua y se agita a reflujo durante 1 hora, pasando el aceite gradualmente a disolución. -
Después del enfriamiento se acidifica bien con ácido clorhídrico concentrado, el producto cristalizado precipita-
20 do se filtra con succión, se lava con agua y se seca; de esta manera se obtienen 12,45 g de ácido 1-etil-3-nitropirazol-4-carboxílico bruto de punto de fusión 160-163°C (modificación a partir de 155°C).

9,25 g de este producto se agitan con 90 ml de
25 cloruro de tionilo durante 1 hora a reflujo, luego la solución se concentra por evaporación en vacío, se añade éter de petróleo y se concentra nuevamente por evapora -

ción. Luego se disuelve el residuo oleoso de concentración por evaporación (cloruro de ácido 1-etil-3-nitro-pirazol-4-carboxílico bruto) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto y se añade gota a gota con agitación a -60 hasta -70°C en 45 minutos una solución de 12,8 g de aluminio-tri-ter.-butoxihidruro de litio en 50 ml de dimetoxietano absoluto. Después se agita posteriormente durante 1 hora, dejándose subir la temperatura lentamente a 0°C. Luego se vierte en 250 ml de hielo/agua, se filtra con succión el precipitado, el producto filtrado acuoso se satura con sal común y se le extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se agitan con solución acuosa 2 n de carbonato de sodio, la fase en acetato de etilo se separa y después de secar se la concentra por evaporación en vacío, quedando 3,15 g de residuo oleoso. Según el cromatograma en capa delgada se presenta una mezcla de partes aproximadamente iguales de 1-etil-3-nitro-4-hidroximetil-pirazol y 1-etil-3-nitro-pirazol-4-aldehído, que es transformado ulteriormente sin purificación adicional.

Estos 3,15 g de mezcla oleosa son bien mezclados con 2,03 g de ácido malónico y 0,95 ml de piridina, y calentados a 100°C (temperatura del baño), iniciándose un intenso desprendimiento de gases. La masa de reacción es mantenida a 100°C durante 30 minutos, después de ello es enfriada, triturada tres veces con éter y luego con aproximadamente 7 ml de una mezcla (7:3) de agua-isopro-

panol. Los cristales obtenidos se filtran con succión, se lavan con un poco de isopropanol y éter, y de este modo se obtienen 0,82 g de ácido 3-(1-etil-4-nitro-4-pirazolil)-acrílico bruto de punto de fusión 219-220°C (modificación a partir de 191°C).

EJEMPLO 8

Amida de ácido 3-(1-etil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

0,82 g de ácido 3-(1-etil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico se agitan a reflujo durante 1 hora con 10 ml de cloruro de oxalilo, la solución se concentra por evaporación en vacío, se añade éter de petróleo y se concentra nuevamente por evaporación. Este último modo de procedimiento es repetido convenientemente una vez más con el fin de eliminar lo más completamente posible el cloruro de oxalilo y el ácido clorhídrico. El residuo oleoso de concentración por evaporación es el cloruro de ácido 3-(1-etil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico bruto. Este es disuelto en 30 ml de tolueno absoluto y se introduce amoníaco gaseoso durante 15 minutos con agitación a 15-20°C. El producto que precipita de este modo es filtrado con succión, lavado con tolueno y secado. El producto cristalizado así obtenido es bien triturado con agua, filtrado con succión, lavado con agua y etanol, y finalmente secado en vacío a 100°C. De este modo se obtienen 0,75 g de amida de ácido 3-(1-etil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 210-212°C (a partir de 203°C modificación).

EJEMPLO 9Ester metílico de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
acrílico

1,3 g del ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
5 acrílico descrito en el Ejemplo 1 se disuelven en 52 ml
de metanol caliente, la solución se satura a la tempera
tura ambiente con cloruro de hidrógeno gaseoso y se de
ja reposar durante la noche. Luego la solución de reac
ción se concentra por evaporación en vacío a la tempera
10 tura ambiente (temperatura del baño), el residuo de con
centración por evaporación se tritura con solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio, se filtra con suc
ción, se lava con agua y de este modo se obtiene 1 g de
éster metílico de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
15 acrílico de punto de fusión: 110-112°C.

Se obtiene la misma sustancia si se hacen reac
cionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos 0,22
g del cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
acrílico descrito en el Ejemplo 2 en 1,8 ml de metanol,
20 y se filtra con succión el producto cristalizado formado.

EJEMPLO 10N-(6-metil-2-piridil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-
4-pirazolil)-acrílico

0,215 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-
25 4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo
2) se disuelven en 3 ml de dioxano y se mezclan a la tem

peratura ambiente, con agitación, con 2-amino-6-metil-piridina. Después de breve tiempo comienzan a precipitar cristales. Se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluye con agua, se filtra con succión, se lava posteriormente con agua y después de secar se obtienen 0,23 g de N-(6-metil-3-piridil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 191-193°C.

EJEMPLO 11

10 N-metil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

0,54 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2) se disuelven en 20 ml de tolueno absoluto y se introduce metilamina gaseosa durante aproximadamente 10 minutos con agitación a 25°C. El producto cristalizado precipitado se filtra con succión, se lava con tolueno, se tritura con agua y se seca en vacío. De este modo se obtienen 0,43 g de N-metil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 200-203°C.

EJEMPLO 12

N-(4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

0,43 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo

2) se disuelven en 6 ml de dioxano, se añaden con agitación 0,64 g de 4-hidroxianilina y se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto cristalizado precipitado se filtra con succión y se lava con dioxano y luego con agua. Después de secar en vacío a 100°C se obtienen 0,58 g de N-(4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 290-293°C (con formación de espuma).

EJEMPLO 13

10 N-(pirrolidinometil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

1 g de amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 3) es mezclado con 3,5 ml de metanol, 1 ml de pirrolidina y 0,9 ml de solución acuosa al 37% de formaldehído (solución de formalina) y se agita durante 4 horas a reflujo. Después de ello se añaden nuevamente 1 ml de pirrolidina y 0,9 ml de solución de formalina, y se mantiene a reflujo durante 3 horas más. Se añaden nuevamente 1 ml de pirrolidina y 0,9 ml de solución de formalina y se agita durante 6 horas más a reflujo. Se concentra totalmente por evaporación en vacío hasta sequedad, el residuo se tritura con metanol, se filtra con succión, y de este modo se obtienen 0,34 g de N-(pirrolidinometil)-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 180-183°C. Esta es soluble en ácido clorhídrico diluido. A partir de las

aguas madres, se obtienen por concentración 0,35 g más de la misma sustancia.

EJEMPLO 14

5 N-alil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

1,1 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2) se disuelven en 15 ml de dioxano puro y se añaden con agitación 1,14 ml de alilamina, subiendo la temperatura hasta aproximadamente 45°C y separándose un aceite. Se concentra por evaporación en vacío, el residuo se tritura con agua y se filtra con succión el producto cristalizado obtenido. Después de lavar con agua y secar a 100°C en vacío se obtienen 0,94 g de N-alil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 143-146°C.

EJEMPLO 15

20 N-ciclopropil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

0,645 g de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico (para su preparación véase Ejemplo 2) se disuelven en 6 ml de dioxano absoluto y se añaden con enfriamiento y agitación 0,513 g de ciclopropilamina. Se continúa agitando durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se filtra con succión la sustancia separa

da (0,72 g) y ésta se tritura con agua, resultando 0,6 g de N-ciclopropil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 183-185°C (con formación de espuma) en forma de producto cristalizado de color amarillo claro.

De manera análoga, a partir de cloruro de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico y

a) piperidina, se obtiene la piperidina de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 190-191°C,

b) N,N-dietil-etilendiamina, se obtiene la N-dietilaminoetil-amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico de punto de fusión 109-110°C.

EJEMPLO 16

Ester metílico de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

0,5 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído y 0,85 g de mono-éster metílico de ácido malónico son agitados a 100°C durante 2 horas en 1,6 ml de piridina y 0,04 ml de piperidina. Luego se enfría, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y la suspensión se filtra con succión. Se lava con agua hasta el punto neutro. Después del secado se obtienen 0,45 g (= 66% de la teoría) del deseado éster metílico de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico, punto de fusión 110-112°C. El punto de fusión mezclado con el pro -

ducto obtenido según el Ejemplo 9 carece de depresión -
del valor.

EJEMPLO 17

Amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico

5 0,5 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehido y
0,65 g de monoamida de ácido malónico son disueltos en
1,6 ml de piridina, mezclados con 1 gota de piperidina
y agitados a 100°C durante 1 3/4 horas. Luego se enfría,
se vierte sobre hielo y se filtra con succión la suspen-
10 sión. Se lava a fondo con agua y, después de secar, se
obtienen 0,25 g (=40% de la teoría) de la deseada amida
de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

Si la reacción de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-al-
dehido y monoamida de ácido malónico se lleva a cabo en
15 piridina a 70°C, se puede aislar como producto interme-
dio ácido 2-carbamoil-3-(1-metil-2-nitro-4-pirazolil)-
acrílico. Para la descarboxilación se agitan 0,1 g de -
este producto en 1 ml de piridina durante 1,5 horas a -
una temperatura del baño de 120°C. Luego se enfría, se -
20 añade ácido clorhídrico semiconcentrado enfriado con hig
lo, se filtran con succión los cristales precipitados, se
lava con agua y se seca. Se obtienen 0,02 g de amida de
ácido 3-(1-metil-3-nitro-pirazolil)-acrílico.

El punto de fusión mezclado con el producto pre-
25 parado según el Ejemplo 3 carece de depresión de su va -
lor.

El 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído utilizado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

0,97 g de 3-(5-)-amino-4-metil-pirazol (C. A. 59, 5147/1963) son disueltos en 8,8 ml de ácido fluobórico al 5 35% y 10 ml de agua. Esta solución es vertida en una solución fría a 5°C, que contiene 10 g de nitrito de sodio en 50 ml de agua así como 1 g de polvo de cobre. Se agita - posteriormente durante 2 horas a la temperatura ambiente, se filtra y el residuo se lava con acetato de etilo. Los 10 productos filtrados reunidos son extraídos con acetato de etilo, el extracto es secado y concentrado. El residuo es recogido en éter, filtrado y concentrado de nuevo. De este modo se obtienen 0,35 g (= 28% de la teoría) de 3-(5)-nitro-4-metil-pirazol semicristalino.

15 1,4 g de este compuesto son agitados a reflujo durante 4,5 horas con 1,8 ml de yoduro de metilo y 1,6 g de carbonato de potasio en 11,4 ml de etilenglicoldimetiléter. Después de ello se enfría, se filtra y el producto - filtrado se concentra en vacío. El residuo es recogido en 20 acetato de etilo, lavado sucesivamente con solución de carbonato de potasio, con solución de tiosulfato de sodio y finalmente con agua, es secado y concentrado. Luego se obtienen 1,15 g (=74% de la teoría) de 1,4-dimetil-3-nitro-pirazol semicristalino.

25 Este es disuelto en 25 ml de una mezcla de partes iguales de ácido acético y de anhídrido de ácido acético. Luego se añaden gota a gota 1,9 ml de ácido sulfúrico.

co concentrado y se incorporan en porciones 2,2 g de tri-
óxido de cromo. Por eventual enfriamiento se evita un -
aumento de temperatura por encima de 40°C. Después de agi-
tar posteriormente durante dos horas a 50°C se vierte la
5 carga de reacción sobre hielo, se ajusta con amoníaco -
acuoso concentrado a un valor de pH de 7,5 - 8 y se extrae
con acetato de etilo. Después de secar y concentrar el ex-
tracto, quedan 0,8 g (=38% de la teoría) de 1-metil-3-ni-
tro-pirazol-4-aldehído-diacetato oleoso, que son agitados
10 a 50°C durante 1 hora con 8 ml de ácido clorhídrico 6 n.
Después de enfriar se extrae con acetato de etilo, se se-
ca y se concentra. De este modo se obtienen 0,45 g (=93%
de la teoría) de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído, que
es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

15 EJEMPLO 18

3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrilonitrilo

Variante A:

3,38 g de amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
acrílico son agitados a 125°C durante 2 horas en 8,5 ml -
20 de oxiclóruo de fósforo. Se concentra en vacío, se enfría,
se neutraliza el residuo con amoníaco acuoso enfriado con
hielo, y se obtienen 2,85 g de 3-(1-metil-3-nitro-4-pira-
zolil)-acrilonitrilo bruto. Las recristalizaciones en me-
tanol-dioxano, con adición de carbón, proporcionan 1,45 g
25 (=48% de la teoría) de sustancia pura, punto de fusión: -
146-148°C.

Variante B:

1 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-aldehído y 0,66 g de ácido cianoacético son agitados a 70°C durante 1 hora en 2 ml de piridina y 0,06 ml de piperidina. Luego se enfría, se acidifica la mezcla de reacción, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. 0,1 g del producto obtenido se calientan durante 2,5 horas en 1 ml de piridina a una temperatura del baño de 120°C, efectuándose descarbonización. Después de ello se añade ácido clorhídrico semi-concentrado enfriado con hielo, se extrae con acetato de etilo y se obtienen 0,03 g del deseado 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrilonitrilo, punto de fusión: 146-148°C. El punto de fusión mezclado con el producto obtenido según la variante A no manifiesta ninguna depresión del valor.

15

EJEMPLO 19Amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-pirazolil)-acrílico

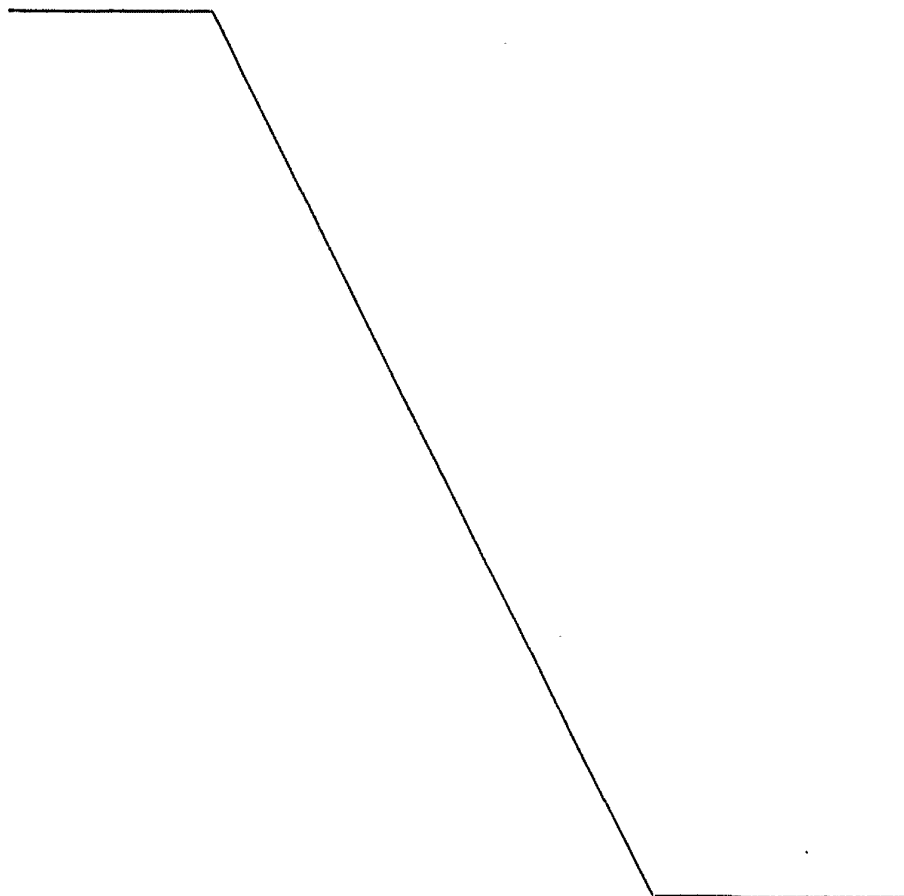
0,1 g del 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrilonitrilo preparado según el Ejemplo 18, variante B, son disueltos en 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de reposar durante la noche se añade hielo y el producto cristalino precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 0,08 g (= 73% de la teoría) de la deseada amida de ácido 3-(1-metil-3-nitro-pirazolil)-acrílico. El punto de fusión mezclado con el producto preparado según el Ejemplo 3 carece de depresión del valor.

20
25

EJEMPLO 20

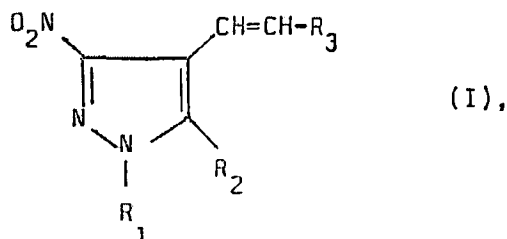
Sal sódica del ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-acrílico.

197 mg de ácido 3-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil)-
5 acrílico (preparado según el Ejemplo 1) son neutralizados
con lejía de sosa diluida, la solución transparente es -
concentrada por evaporación hasta sequedad y el residuo -
es triturado con isopropanol. Después de filtrar con suc-
ción y lavar con éter se obtienen 170 mg de la sal sódica
10 deseada, de punto de fusión 306°C (con formación de espu-
ma).

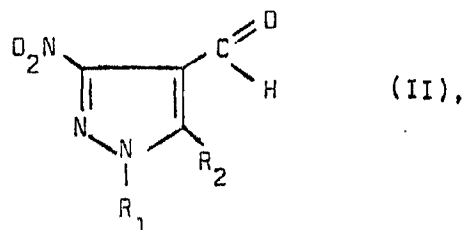


- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 3-nitropirazol de la fórmula general I



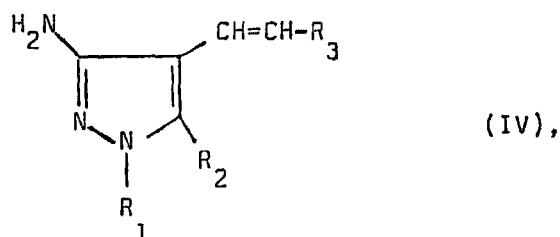
5 en la que R_1 significa un radical alcohilo inferior; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior; R_3 significa un grupo ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior o el radical $\begin{matrix} -C-NR_4R_5 \\ || \\ O \end{matrix}$, en donde R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, carbamoilo, alcohilcarbamóilo, dialcohilcarbamóilo, tiocarbamoilo, ureido, tio-
 10 ureido, hidroxifenilo, picolilo o un grupo alcohilo inferior, alqueno inferior o cicloalcohilo que en caso de deseado lleva un sustituyente ciano, hidroxilo, pirrolidino, piperidino, amino, alcohilamino inferior, dialcohilamino inferior o acilamino inferior; y R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o conjuntamente con R_4 un puente alcohileno inferior; así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque
 15 a) se hacen reaccionar 3-nitro-4-formilpirazoles de la
 20 fórmula general II



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general III



5 en la que X significa un átomo de hidrógeno o el radical R_3 y R_3 tiene los significados arriba indicados; y caso de que X represente el radical R_3 , a continuación se desc^u carboxila, eventualmente después de previa saponificación; o b) se hacen reaccionar derivados de 3-amino-pirazol de
10 la fórmula general IV



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indi-
cados, en las condiciones de la reacción Nitro-Sandmeyer
para formar los compuestos nitrados correspondientes, y -
15 en caso deseado, en los compuestos de la fórmula general
I así obtenidos, se transforma posteriormente un determi-

nado sustituyente R_3 , por saponificación, esterificación, transesterificación, amidificación, transamidificación, - deshidratación, alcoholación o acilación, en otro sustituyente R_3 , y eventualmente los compuestos de la fórmula -
5 general I, así obtenidos, se transforman en sus sales farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-NITROPIRAZOL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.
10

Madrid, 16 DIC. 1976
C.E.I.C.S.
P.R.

