

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES

11

21

22

NUMERO	483.130/6
FECHA DE PRESENTACION	3-8-79

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO:	32 FECHA:	33 PAIS:
	CADUCADO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D403/12; A61K 31/415	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZO LILAMINO-2-IMIDAZOLINA.

71 SOLICITANTE (S)

ABBOTT LABORATORIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14th Street and Sheridan Road, NORTH CHICAGO, Illinois.
ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)

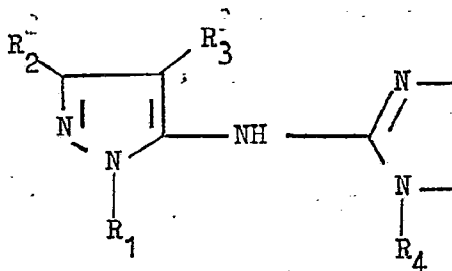
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen compuestos de fórmula:



donde R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, aralquilo, arilo, piridilo, isoquinolilo, ftalazínilo o arilo sustituido con uno o más grupos hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, aminosulfonilo, amino, nitro, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo, dialquil(inferior)aminocarbonilo o $\text{-C-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array} (\text{CH}_2)_n$, donde n es 4 ó 5;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o arilo y

R₄ es hidrógeno, acilo, amino o alquilo inferior,

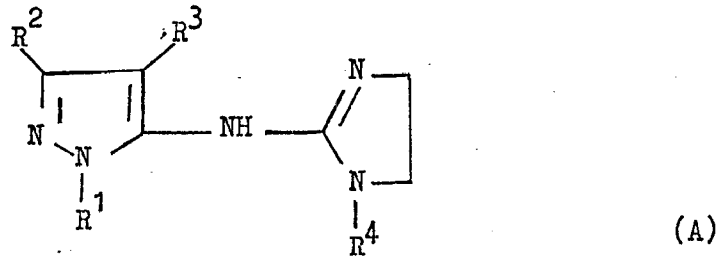
y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

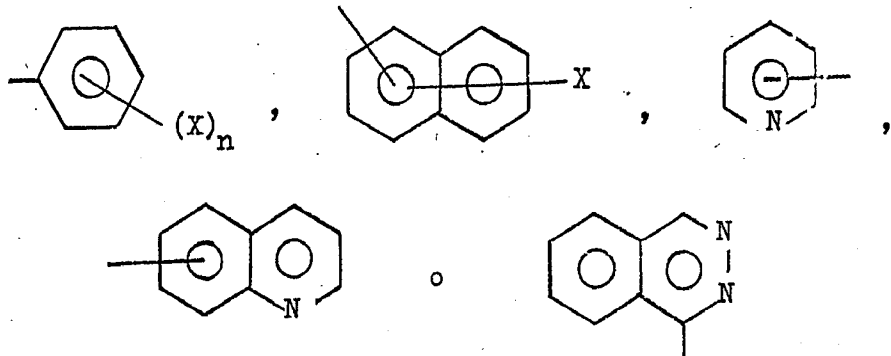
Las afecciones reumáticas afectan al hombre y a los animales e implican hinchamiento, reducción de la movilidad, sensibilidad, dolor y fiebre. Aunque actualmente existen agentes anti-inflamatorios que son eficaces para el tratamiento sintomático de las afecciones como enfermedad articular degenerativa, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y similares, estos agentes no son totalmente eficaces para detener la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, conviene disponer de agentes anti-inflamatorios adicionales. Esta invención proporciona algunos agentes anti-inflamatorios de este tipo así como agentes antihipertensivos y diuréticos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos representados por la fórmula:



donde R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior,



donde X es H, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, haloalquilo, SO₂NH₂, NO₂, NH₂, OH, alcoxi, COOH, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo, dialquilo (inferior)aminocarbonilo o -C(=O)- (CH₂)_n, donde n es 4 o 5,

R₃ es H, halógeno o arilo y R₄ es H, acilo, amino o alquilo inferior.

El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

El término "arilo" utilizado aquí se refiere a fenilo y naftilo.

1 El término "acilo" utilizado aquí se refiere a grupos acilo representados por la fórmula:

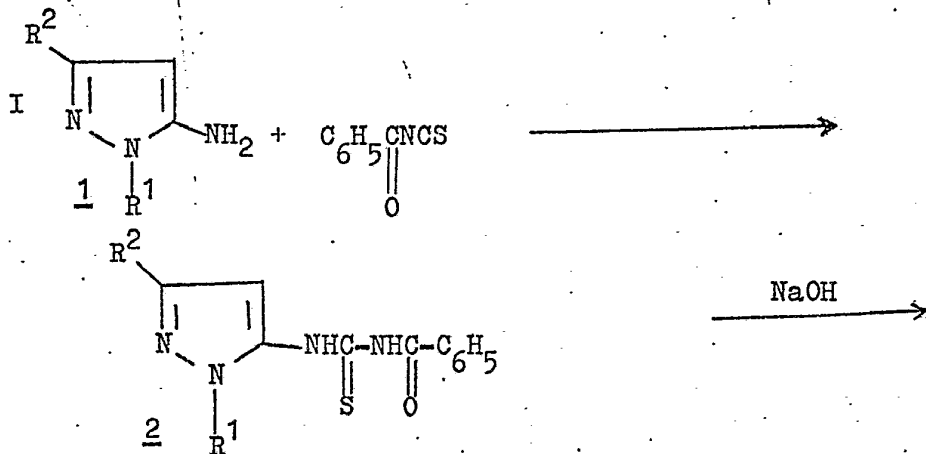


5 donde R es alquilo inferior, es decir, acetilo, propionilo, butirilo y similares o fenilo.

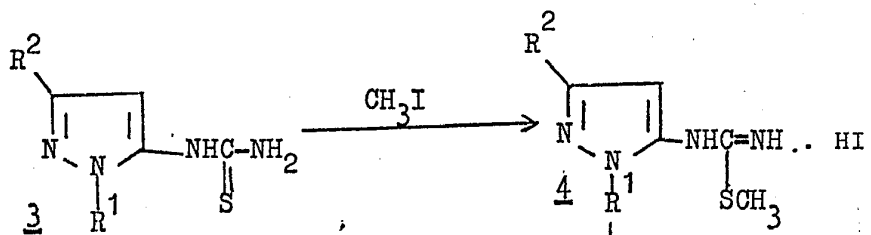
El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos no tóxicas, preparadas por reacción de la base con un ácido orgánico o inorgánico
10 adecuado. Son sales representativas los hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, bisulfatos, acetatos, oxalatos, valeratos, oleatos, palmitatos, estearatos, lauratos, boratos, benzoatos, lactatos, fosfatos, tosilatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, tartratos y similares.

15 Los compuestos de esta invención presentan actividad anti-inflamatoria y generalmente se administran a los mamíferos a dosis de unos 5 a 200 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) al día, en dosis individuales o fraccionadas a lo largo de 24 horas.

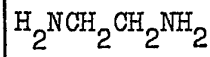
20 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por dos métodos, ilustrados a continuación:



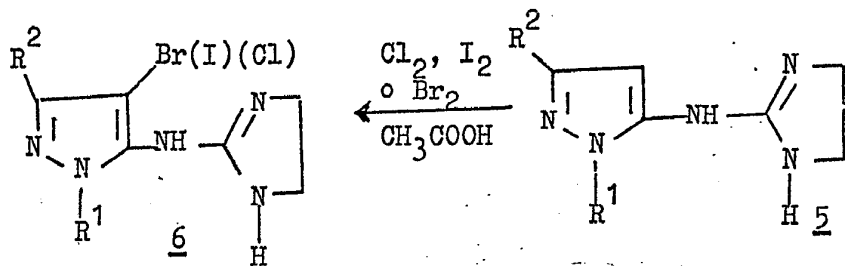
1



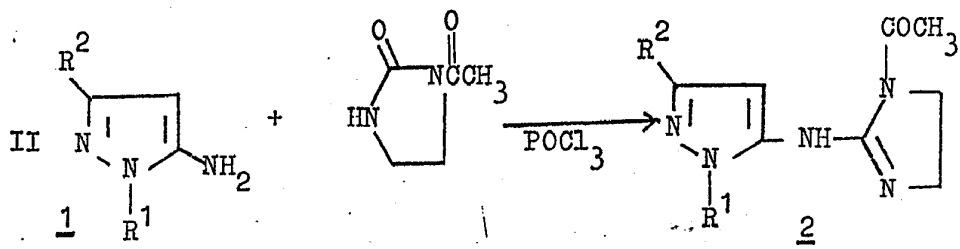
5



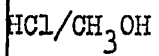
10



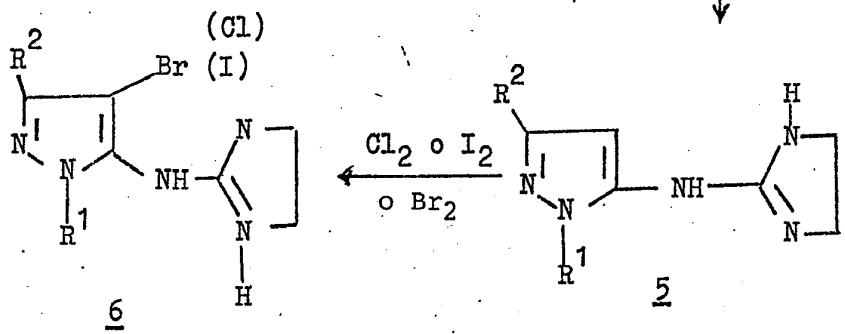
15



20



25



30

En el primer método, se hace reaccionar un 5-aminopi-

1 razol 1,3-disustituído (1) con isotiocianato de benzóilo pa-
ra producir N-(5-pirazolil 1,3-disustituído)-N¹-benzoil-tio-
urea (2). Este producto reacciona con hidróxido sódico para
5 producir (5-pirazolil 1,3-disustituído)tiourea (3) que a su
vez reacciona con yoduro de metilo para producir hidroyoduro
de N-(5-pirazolil 1,3-disustituído)-5-metil-isotiourea (4).
Este compuesto reacciona después con etilendiamina para pro-
ducir 2-(5-pirazolil 1,3-disustituído)-amino-2-imidazolina
10 (5) que se trata con un halógeno Br₂, Cl₂ o I₂) para produ-
cir 2-(4-halo-5-pirazolil 1,3-disustituído)amino-2-imidazo-
lina.

15 En el segundo método, el compuesto (1) se hace reaccionar
con 1-acetil-2-imidazolidinona para producir 1-acetil-2-(5-
pirazolil 1,3-disustituído)amino-2-imidazolina (7). El grupo
acetilo es separado con HCl en metanol para producir el com-
puesto 5 que es halogenado como antes para producir el com-
puesto 6.

20 El método preferido de preparación es el descrito en
segundo lugar. Los compuestos representativos que pueden pre-
pararse así están ilustrados en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

1-Acetil-2-(3-isopropil-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imida-
zolina

25 Se disuelven 19,3 g de 5-amino-3-isopropil-1-metilpira-
zol (descrito en la patente británica 1.057.740) en 180 ml
de oxiclорuro de fósforo (POCl₃). Se agregan 20,1 g de 1-ace-
til-2-imidazolidinona (J.Chem.Soc. 1964, 178). Esta mezcla
de reacción se agita a 55° durante 40 horas. Los disolven-
tes se concentran a vacío, se agrega hielo y cloruro de me-
tileno y la mezcla se neutraliza con hidróxido sódico al 25%

30

1 en agua. La capa de cloruro de metileno se seca sobre sulfato
magnésico, después se concentra y el residuo se cristaliza
en alcohol isopropílico y éter para dar 12,73 g de produc-
to, p.f. 145-147°C.

5 EJEMPLO 2

2-(3-Isopropil-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

10 Se mezclan y se calientan a reflujo durante 16 horas
6,21 g de 1-acetil-2-(3-isopropil-1-metil-5-pirazolil)ami-
no-2-imidazolina, 120 ml de metanol y 2 gotas de ácido clor-
hídrico concentrado. Después se concentra la solución y el
residuo se trata con cloroformo y una solución de bicarbo-
nato potásico. La solución clorofórmica se seca sobre sulfa-
to magnésico, se concentra y el residuo se cristaliza en
alcohol isopropílico y éter para dar 4,50 g de producto,
15 p.f. 163-165°C.

Análisis para $C_{10}H_{17}N_5$:

Teórico : C, 57,94; H, 8,28; N, 33,79

Encontrado: C, 57,83; H, 8,45; N, 33,58

20 EJEMPLO 3

Hidrobromuro de 2-(4-bromo-3-isopropil-1-metil-5-pirazolil)-
amido-2-imidazolina

25 Se disuelven 6,00 g de 2-(3-isopropil-1-metil-5-pirazo-
lil)amino-2-imidazolina en 30 ml de ácido acético. Se agrega
gota a gota una solución de 4,55 g de bromo en 10 ml de áci-
do acético enfriando hasta que persiste el color del Br_2 . La
solución se concentra a vacío y el residuo se cristaliza en
alcohol isopropílico para dar 7,85 g de producto, p.f. 225-
226°C (desc.).

30 Análisis para $C_{10}H_{17}Br_2N_5$:

Teórico: C, 32,72; H, 4,66; N, 19,07

Encontrado: C, 32,78; H, 4,72; N, 19,24

EJEMPLO 4

[1-(3-Metilbutil)-3-metil-5-pirazolil] tiourea

Se disuelven 21,2 g de 1-(3-metilbutil)-3-metil-5-amino-
pirazol (patente británica 1.057.740) en 560 ml de benceno.
Se añaden gota a gota 21,19 g de isotiocianato de benzóilo
y la solución se calienta a reflujo después durante una hora.
Se evapora el disolvente a vacío para dar la benzoilpirazo-
liltiourea intermedia. Este compuesto se hidroliza calentán-
dolo a reflujo en 100 ml de hidróxido sódico al 10 % durante
20 minutos. Después se enfría la mezcla y se acidula a pH 4
con ácido clorhídrico. El sólido resultante se filtra, se la-
va con agua y después se trata con amoníaco concentrado. Des-
pués de agitar durante 5 minutos se filtra el sólido, se la-
va con agua y se cristaliza en una mezcla de etanol-hexano
para dar 23,0 g de producto, p.g. 173-176°C.

EJEMPLO 5

Hidroyoduro de N-[1-(3-metilbutil)-3-metil-5-pirazolil]-S-
metil-isotiourea

Se disuelven 23,0 g de [1-(3-metilbutil)-3-metil-5-pi-
razolil]tiourea en 250 ml de etanol y 15,62 g de yoduro de
metilo y se calienta a reflujo durante 4 horas. El etanol se
concentra a vacío y se agrega éter para obtener 29,3 g de
producto, p.f. 128-131°C.

EJEMPLO 6

2-[1-(3-Metilbutil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina

Se suspenden 29,0 g de hidroyoduro de N-[1-(3-metilbu-
til)-3-metil-5-pirazolil]-S-metil-isotiourea en 160 ml de
alcohol n-propílico. Se agregan 10,2 g de etilendiamina y
la solución se calienta a reflujo durante 18 horas. Se con-

1 centra el disolvente a vacío y el residuo se trata con bicar-
bonato potásico en agua. El sólido resultante se recristali-
za en mezclas de cloroformo-éter para obtener 14,3 g de
producto, p.f. 104-106°C.

5 Análisis para $C_{12}H_{21}N_5$:

Teórico : C, 61,24; H, 9,03; N, 29,76

Encontrado: C, 61,40; H, 9,33; N, 29,69

EJEMPLO 7

10 Hidrocloruro de 2-[4-bromo-1-(3-metilbutil)-3-metil-5-pira-
zolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 6,00 g de 2-[1-(3-metilbutil)-3-metil-5-pi-
razolil]amino-2-imidazolina en 35 ml de ácido acético con
una solución de 4,10 g de bromo en 10 ml de ácido acético,
agregada gota a gota, después se concentra la solución y el
15 residuo se trata con cloroformo, agua y bicarbonato potásico.
La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico y se
concentra. El residuo se disuelve en alcohol isopropílico y
se acidula con HCl. Por adición de éter cristalizan 7,06 g
del producto, p.f. 180-182°C.

20 Análisis para $C_{12}H_{21}BrClN_5$:

Teórico : C, 41,15; H, 6,03; N, 19,98

Encontrado: C, 41,19; H, 6,21; N, 20,33

EJEMPLO 8

25 1-Acetil-2-(1-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 6,00 g de 5-amino-1-fenilpirazol
y 5,50 g de 1-acetil-2-imidazolidinona en la forma descri-
ta en el Ejemplo 1 para dar 4,95 g de producto, p.f. 157-
159°C.

30 Análisis para $C_{14}H_{15}N_5O$:

Teórico: C, 60,40; H, 5,85; N, 25,11

Encontrado: C, 60,65; H, 5,74; N, 24,75

EJEMPLO 9

2-(1-Fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 15,1 g de acetil-2-(1-fenil-5-pirazolil)-amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 12,5 g de producto, p.f. 206-208°C. El hidrocioruro, preparado con HCl en alcohol isopropílico, tiene un punto de fusión de 232-234°C.

Análisis para $C_{12}H_{14}ClN_5$:

Teórico : C, 54,70; H, 5,36; N, 26,55

Encontrado: C, 54,91; H, 5,41; N, 26,69

EJEMPLO 10

Hidrocioruro de 2-(4-bromo-1-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 5,00 g de 2-(1-fenil-5-pirazolil)-amino-2-imidazolina y 3,85 g de bromo, como se ha descrito en el Ejemplo 7, para dar 6,02 g de producto, p.f. 251-253°C.

Análisis para $C_{12}H_{13}BrClN_5$:

Teórico : C, 42,02; H, 3,83; N, 20,50

Encontrado: C, 42,21; H, 3,85; N, 19,81

EJEMPLO 11

1-Acetil-2-(1-isopropil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 19,3 g de 5-amino-1-isopropil-3-metilpirazol (J.Gen.Chem. URSS, 31, 234, 1961) y 20,1 g de 1-acetil-2-imidazolidinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 12,73 g de producto, p.f. 145-147°C.

EJEMPLO 12

2-(1-Isopropil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 14,0 g de 1-acetil-2-(1-isopropil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 9,05 g de producto, p.f. 173-175°C.

Análisis para $C_{10}H_{17}N_5$:

Teórico : C, 57,94; H, 8,28; N, 33,79

Encontrado: C, 57,76; H, 8,44; N, 33,93

EJEMPLO 13

Hidrocloruro de 2-(4-bromo-1-isopropil-3-metil-5-pirazolil)-amino-2-imidazolina

Se tratan 6,00 g de 2-(1-isopropil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con 4,60 g de bromo, como se ha descrito en el Ejemplo 7, para dar 8,26 g de producto, p.f. 235-236°C (desc.).

Análisis para $C_{10}H_{17}ClBrN_5$:

Teórico : C, 37,21; H, 5,32; N, 21,70

Encontrado: C, 37,17; H, 5,26; N, 21,62

EJEMPLO 14

2-(1-Ciclohexil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hidrogenan a 3 atmósferas y 60°C, sobre un catalizador de 5 % de rodio en Al_2O_3 , 9,00 g de 2-(1-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina en 250 ml de metanol. Se filtra el catalizador, se separa el disolvente a vacío y el residuo se cristaliza en benceno para dar 4,0 g de producto, p.f. 183-185°C.

Análisis para $C_{12}H_{19}N_5$:

Teórico : C, 61,78; H, 8,21; N, 30,02

Encontrado: C, 61,63; H, 8,33; N, 29,63.

EJEMPLO 15

Hidrocloruro de 2-(4-bromo-1-ciclohexil-5-pirazolil)-amino-2-imidazolina

Se tratan 6,40 g. de 2-(1-ciclohexil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con 14,30 g de bromo, como se ha descrito en el Ejemplo 7, para dar 8,10 g de producto, p.f. 242-244°C (desc.).

Análisis para $C_{12}H_{19}BrClN_5$:

Teórico : C, 41,30; H, 5,49; N, 20,08

Encontrado: C, 41,18; H, 5,09; N, 19,65

EJEMPLO 16

5-Amino-1,3-diisopropilpirazol

Se calientan a reflujo durante 4 horas 13,0 g de 4-metil-3-ceto-pentanitrilo (Can.J.Chem. 48, 2110, 1970), 10,0 g de isopropilhidrazina y 50 ml de etanol. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se cristaliza en ciclohexano y éter para dar 13,88 g de producto, p.f. 62-65°C.

Análisis para $C_9H_{17}N_3$:

Teórico : C, 64,63; H, 10,25; N, 25,13

Encontrado: C, 64,67; H, 10,51; N, 25,40

EJEMPLO 17

1-Acetil-2-(1,3-diisopropil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 13,5 g de 5-amino-1,3-diisopropilpirazol y 12,2 g de 1-acetil-2-imidazolidinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 13,01 g de producto, p.f. 139-140°C.

EJEMPLO 18

2-(1,3-Diisopropil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 13,0 g de 1-acetil-3-(1,3-diisopropil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se

1 ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 6,60 g de producto,
p.f. 159-161°C.

Análisis para $C_{12}H_{21}N_5$:

Teórico : C, 61,24; H, 9,00; N, 29,76

5 Encontrado: C, 61,04; H, 9,21; N, 29,93

EJEMPLO 19

Hidrobromuro de 2-(4-bromo-1,3-diisopropil-5-pirazolil)amino-
2-imidazolina

10 Se tratan 2,00 g de 2-(1,3-diisopropil-5-pirazolil)amino-
2-imidazolina con 1,5 g de bromo, como se ha descrito en el
Ejemplo 3, para dar 2,61 g de producto, p.f. 220-221°C,
(desc.).

Análisis para $C_{12}H_{21}Br_2N_5$:

Teórico : C, 36,47; H, 5,35; N, 17,73; Br, 40,45

15 Encontrado: C, 36,71; H, 5,56; N, 17,60; Br, 40,36.

EJEMPLO 20

(1,3-Difenil-5-pirazolil)tiourea

20 Se hacen reaccionar 117,5 g de 1,3-difenil-5-aminopira-
zol y 89,65 g de isotiocianato de benzoflo, como se ha des-
crito en el Ejemplo 4, para dar 119,8 g de producto, p.f.
198-201°C.

EJEMPLO 21

Hidroyoduro de N-(1,3-difenil-5-pirazolil)-S-metilisotiourea

25 Se hacen reaccionar 119,7 g de (1,3-difenil-5-pirazo-
lil)tiourea y 63,9 g de yoduro de metilo, como se ha des-
crito en el Ejemplo 5, para dar 156,1 g de producto, p.f.
178-182°C.

EJEMPLO 22

2-(1,3-Difenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

30 Se hacen reaccionar 43,6 g de hidroyoduro de N-(1,3-di-

1 fenil-5-pirazolil)-S-metilisotiourea y 12,0 g de etilendiami-
na, como se ha descrito en el Ejemplo 6, para dar 26,0 g del
producto, p.f. 228-230°C.

Análisis para $C_{18}H_{17}N_5$:

5 Teórico : C, 71,29; H, 5,61; N, 23,10

Encontrado: C, 71,20; H, 5,64; N, 23,16

EJEMPLO 23

Hidrobromuro de 2-(4-bromo-1,3-difenil-5-pirazolil)amino-2-
imidazolina

10 Se tratan 6,0 g de 2-(1,3-difenil-5-pirazolil)amino-2-
imidazolina con 3,2 g de bromo, como se ha descrito en el
Ejemplo 3, para dar 8,85 g del producto, p.f. 273°C (desc.).

Análisis para $C_{18}H_{17}Br_2N_5$:

15 Teórico : C, 46,80; H, 3,71; N, 15,12

Encontrado: C, 47,19; H, 3,83; N, 14,98

EJEMPLO 24

(1,3-Dimetil-5-pirazolil)tiourea

20 Se hacen reaccionar 111,0 g de 1,3-dimetil-5-aminopira-
zol y 180,0 g de isotiocianato de benzóilo, como se ha des-
crito en el Ejemplo 4, para dar 110,3 g del producto, p.f.
221-224°C.

EJEMPLO 25

Hidroyoduro de N-(1,3-dimetil-5-pirazolil)-S-metilisotiourea

25 Se hacen reaccionar 17,0 g de (1,3-dimetil-5-pirazolil)-
tiourea y 14,2 g de yoduro de metilo, como se ha descrito en
el Ejemplo 5, para dar 18,0 g del producto, p.f. 158-161°C.

Análisis para $C_7H_{13}IN_4S$:

Teórico : C, 26,92; H, 4,16; N, 17,94

30 Encontrado: C, 27,20; H, 4,31; N, 18,07.

EJEMPLO 26

2-(1,3-Dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 18,0 g de hidroyoduro de N-(1,3-dimetil-5-pirazolo)-S-metil-isotiourea y 7,0 g de etilendiamina, como se ha descrito en el Ejemplo 6, para dar 7,60 g del producto, p.f. 167-169°C.

Análisis para $C_8H_{13}N_5$:

Teórico : C, 53,63; H, 7,26; N, 39,10

Encontrado: C, 53,58; H, 7,36; N, 39,11

EJEMPLO 27

2-(4-Bromo-1,3-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 13,25 g de 2-(1,3-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con 12,8 g de bromo, como se ha descrito en el Ejemplo 3. Se aislan 16,5 g del producto en forma básica, p.f. 230-232°C.

Análisis para $C_8H_{12}BrN_5$:

Teórico : C, 37,21; H, 4,65; N, 27,13

Encontrado: C, 37,35; H, 4,69; N, 26,92

EJEMPLO 28

2-(1,3-Dimetil-4-yodo-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 8,95 g de 2-(1,3-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina y 13,86 g de yodo en 100 ml de ácido acético y se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se evapora el ácido acético y se agrega carbonato sódico en agua. El sólido resultante se lava con agua y una solución de sulfito sódico y después se cristaliza en metanol para dar 6,85 g de producto, p.f. 226-227°C.

Análisis para $C_8H_{12}IN_5$:

Teórico : C, 31,48; H, 3,93; N, 22,95

Encontrado: C, 31,37; H, 3,98; N, 23,10.

EJEMPLO 29

1-Acetil-2-(1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 40,0 g de hidrocloreuro de 5-amino-1-metilpirazol (p.f. 143-145, obtenido de la base descrita en Ber. 98, 3374, 1965) y 43,0 g de 1-acetil-2-imidazolinona como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 42,4 g de producto, p.f. 158-166°C (cristalizado en CH₃CN).

Análisis para C₉H₁₃N₅O:

Teórico : C, 52,16; H, 6,32; N, 33,80

Encontrado: C, 52,35; H, 6,46; N, 33,61

EJEMPLO 30

Hidrocloreuro de 2-(1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 37,4 g de 1-acetil-2-(1-metil-5-pirazolil)-2-imidazolina con HCl en metanol como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 25,9 g de producto, p.f. 204-208°C, que se convierte en el hidrocloreuro, p.f. 187-189°C.

Análisis para C₉H₁₁N₅.HCl:

Teórico : C, 41,69; H, 6,00; N, 34,83

Encontrado: C, 41,79; H, 6,18; N, 34,76

EJEMPLO 31

Hidrocloreuro de 2-(4-bromo-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 4,00 g de 2-(1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con 4,25 g de bromo, como se ha descrito en el Ejemplo 7, para dar 5,73 g del producto, p.f. 225-228°.

Análisis para C₇H₁₀BrN₅.HCl:

Teórico : C, 29,97; H, 3,95; N, 24,96

Encontrado: C, 30,13; H, 3,99; N, 24,62

1

5

10

15

20

25

30

EJEMPLO 32

Hidrocloruro de 2-(4-cloro-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 15,74 g de 2-(1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con 2,60 g de cloro gaseoso en 30 ml de ácido acético mientras se enfría con hielo, por el método del Ejemplo 7, para dar 6,34 g de producto, p.f. 254-257°.

Análisis para $C_7H_{10}ClN_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 35,61; H, 4,69; N, 29,66

Encontrado: C, 35,79; H, 4,83; N, 29,43

EJEMPLO 33

Hidrocloruro de 5-amino-1,3,4-trimetilpirazol

Se tratan 25,25 g de 2-metil-3-cetobutironitrilo (J. Am.Chem. Soc. 79, 723, 1957) en 120 ml de etanol con 15 g de metilhidrazina mientras se enfría. La solución se calienta a reflujo durante 3 horas, después se concentra a vacío y se agrega benceno y se concentra de nuevo la solución. Se añade éter para dar 29,12 g de producto, p.f. 70-106°C, en forma de base (contiene H_2O). Esta base se convierte en el hidrocloruro con HCl en alcohol isopropílico. El hidrocloruro tiene un punto de fusión de 286-288°C.

Análisis para $C_6H_{11}N_3 \cdot HCl$:

Teórico : C, 44,59; H, 7,48; N, 26,00

Encontrado: C, 44,40; H, 7,63; N, 25,73

EJEMPLO 34

1-Acetil-2-(1,3,4-trimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 8,00 g de hidrocloruro de 5-amino-1,3,4-trimetilpirazol y 7,05 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar 7,90 g de producto, p.f. 212-215° (cristalizado en CH_3CN).

1

Análisis para $C_{11}H_{17}N_5O$:

Teórico : C, 56,15; H, 7,28; N, 29,77

Encontrado: C, 55,91; H, 7,19; N, 29,57

EJEMPLO 35

5

2-(1,3,4-Trimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 29,6 g de 1-acetil-2-(1,3,4-trimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 21,70 g de producto (cristalizado en CH_3CN).

10

Análisis para $C_9H_{15}N_5$:

Teórico : C, 55,93; H, 7,82; N, 36,24

Encontrado: C, 56,24; H, 7,95; N, 36,16.

EJEMPLO 36

1-Acetil-2-[1-(2-clorofenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

15

Se hacen reaccionar 20,5 g de hidrocloreuro de 5-amino-1-(2-clorofenil)pirazol (Fármaco, 22, 68, 1967) y 12,6 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 17,11 g de producto, p.f. 179-181°C (cristalizado en CH_3CN).

20

Análisis para $C_{14}H_{14}ClN_5O$:

Teórico : C, 55,36; H, 4,65; N, 23,06

Encontrado: C, 55,96; H, 4,64; N, 23,42

EJEMPLO 37

2-[1-(2-Clorofenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

25

Se tratan 14,0 g de 1-acetil-2-[1-(2-clorofenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 11,10 g de producto, p.f. 185-188° (cristalizado en CH_3CN).

30

Análisis para $C_{12}H_{12}ClN_5$:

Teórico; C, 55,07; H, 4,62; N, 26,76

1 Encontrado: C, 55,36; H, 4,56; N, 26,92.

EJEMPLO 38

1-Acetil-2-(1,4-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

5 Se hacen reaccionar 5,72 g de hidrocloreuro de 5-amino-1,4-dimetilpirazol (Z.Chem.388, 1970) y 5,54 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 4,723 g de producto, p.f. 199-202° (cristalizado en CH₃CN).

Análisis para C₁₀H₁₅N₅O:

10 Teórico : C, 54,28; H, 6,83; N, 31,66

Encontrado: C, 54,75; H, 6,93; N, 31,24

EJEMPLO 39

2-(1,4-Dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

15 Se tratan 4,72 g de 1-acetil-2-(1,4-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 3,348 g de producto, p.f. 200-202° (cristalizado en CH₃CN).

Análisis para C₈H₁₃N₅:

20 Teórico : C, 53,63; H, 7,26; N, 39,10

Encontrado: C, 54,00; H, 7,62; N, 39,20

EJEMPLO 40

1-Acetil-2-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

25 Se hacen reaccionar 37,8 g de hidrocloreuro de 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol y 27,4 g de 1-acetil-2-imidazolina, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 35,4 g de producto, p.f. 153-162° (cristalizado en CH₃CN).

EJEMPLO 41

Hidrocloreuro de 2-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

30 Se tratan 35,0 g de 1-acetil-2-(3-metil-1-fenil-5-pira-

1 zolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 28,7 g de producto en forma de hidrocioruro, p.f. 182-184°.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_5 \cdot HCl$:

5 Teórico : C, 56,22; H, 5,81; N, 25,21

Encontrado: C, 56,24; H, 5,83; N, 25,08

EJEMPLO 42

Hidrocioruro de 2-(3-etil-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

10 Se hacen reaccionar 35,2 g de 5-amino-3-etil-1-metilpirazol (patente británica 863.060) y 43,2 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 1-acetil-2-(3-etil-1-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina que se desacetila sin purificarla por el método del Ejemplo 2, dando 39,3 g de producto, p.f. 160-162°.

Análisis para $C_9H_{15}N_5 \cdot HCl$:

15 Teórico : C, 47,06; H, 7,02; N, 30,49

Encontrado: C, 46,89; H, 7,01; N, 30,29

EJEMPLO 43

5-Amino-1-(4-fluorfenil)-3-metilpirazol

20 Se calientan a reflujo durante 1 hora 60,0 g de hidrocioruro de 4-fluorfenilhidrazina, 175 ml de agua, 70 ml de ácido clorhídrico concentrado y 28,8 g de 3-amino-2-butenonitrilo. Se enfría la solución y se basifica con amoniaco concentrado. Se filtra el sólido y se cristaliza en éter para dar 51,05 g de producto, p.f. 108-110°, que se convierte en el hidrocioruro, p.f. 227-229°.

Análisis Para $C_{10}H_{10}FN_3 \cdot HCl$:

25 Teórico : C, 52,76; H, 4,87; N, 18,47

30 Encontrado: C, 52,96; H, 4,87; N, 18,36.

EJEMPLO 44

1-Acetil-2-[1-(4-fluorfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 25 g de 5-amino-1-(4-fluorfenil)-3-metilpirazol y 20,2 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 21,97 g de producto, p.f. 189-191°.

Análisis para $C_{15}H_{16}FN_5O$:

Teórico : C, 59,79; H, 5,31; N, 23,24

Encontrado: C, 59,96; H, 5,42; N, 23,66

EJEMPLO 45

2-[1-(4-Fluorfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 21,0 g de 1-acetil-2-[1-(4-fluorfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 7,503 g de producto, p.f. 213-215°.

Análisis para $C_{13}H_{14}FN_5$:

Teórico : C, 60,22; H, 5,44; N, 27,01

Encontrado: C, 59,94; H, 5,54; N, 26,98

EJEMPLO 46

Hidrocloruro de 5-amino-1-(4-fluorfenil)pirazol

La 4-fluorfenilhidrazina se convierte en este producto por el método descrito en Farmaco 22, 68, 1967; p.f. del hidrocloruro, 201-210°.

Análisis para $C_9H_8FN_3.HCl$:

Teórico : C, 50,60; H, 4,24; N, 19,67

Encontrado: C, 50,56; H, 4,25; N, 19,75

EJEMPLO 47

1-Acetil-2-[1-(4-fluorfenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 21 g de hidrocloruro de 5-amino-1-

1 (4-fluorfenil)pirazol y 15,4 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 20,76 g de producto, p.f. 162-164°.

5 Análisis para $C_{14}H_{14}FN_5O$:
Teórico : C, 58,53; H, 4,91; N, 24,37
Encontrado: C, 58,61; H, 4,98; N, 24,75

EJEMPLO 48

2-[1-(4-Fluorfenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

10 Se tratan 17,13 g de 1-acetil-2-[1-(4-fluorfenil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 12,06 g de producto, p.f. 195-197°.

15 Análisis para $C_{12}H_{12}FN_5$:
Teórico : C, 58,77; H, 4,93; N, 28,55
Encontrado: C, 58,74; H, 4,98; N, 28,60

EJEMPLO 49

1-Benzoil-2-(1,3-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

20 Se hacen reaccionar 20,0 g de 5-amino-1,3-dimetilpirazol y 28,4 g de 1-benzoil-2-imidazolinona (patente británica 1.392.849), como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 22,02 g de producto, p.f. 147-149°.

25 Análisis para $C_{15}H_{17}N_5O$:
Teórico : C, 63,58; H, 6,05; N, 24,72
Encontrado: C, 63,51; H, 6,06; N, 24,65

EJEMPLO 50

Hidrocloruro de 5-amino-1-(3-trifluorometilfenil)-3-metilpirazol

30 Se hacen reaccionar 25,0 g de 3-trifluorometilfenilhidrazina (Tetrahedron, 1960, 69) con 12,7 g de 3-amino-2-butenonitrilo, como se ha descrito en el Ejemplo 43, para dar 36,1 g de producto en forma de hidrocloruro, p.f. 222-226°.

1 Análisis para $C_{11}H_{10}F_3N_3 \cdot HCl$:

Teórico : C, 47,58; H, 3,99; N, 15,13

Encontrado: C, 47,88; H, 4,13; N, 14,78

EJEMPLO 51

5 1-Acetil-2-[1-(3-trifluormetilfenil)-3-metil-5-pirazolil]ami-
no-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 20,0 g de hidrocloreuro de 5-amino-1-(3-trifluormetilfenil)-3-metilpirazol y 11,1 g de 1-acetil-3-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 15,0 g de producto, p.f. 173-175°.

10 Análisis para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$:

Teórico : C, 54,70; H, 4,59; N, 19,93

Encontrado: C, 54,77; H, 4,66; N, 19,93

EJEMPLO 52

15 Hidrocloreuro de 2-[1-(3-trifluormetilfenil)-3-metil-5-pira-
zolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 13,0 g de 1-acetil-2-[1-(3-trifluormetilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 10,12 g del producto en forma de hidrocloreuro, p.f. 205-206°.

20 Análisis para $C_{14}H_{14}F_3N_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 48,63; H, 4,37; N, 20,25

Encontrado: C, 48,45; H, 4,48; N, 20,08

EJEMPLO 53

25 5-Amino-1-(3-trifluormetilfenil)pirazol

La 3-trifluormetilfenilhidrazina se convierte en este producto por el método descrito en Farmaco 22, 68, 1967, p.f. 77-79°.

30 Análisis para $C_{10}H_8F_3N_3$:

Teórico: C, 52,87; H, 3,55; N, 18,49

1 Encontrado: C, 53,13; H, 3,54; N, 18,67

EJEMPLO 54

1-Acetil-2-[1-(3-trifluormetilfenil)-5-pirazolil]amino-2-
; imidazolina

5 Se hacen reaccionar 19,0 g de 5-amino-1-(3-trifluorme-
tilfenil)pirazol y 12,9 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como
se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 16,85 g de producto
p.f. 194-197°.

Análisis para $C_{15}H_{14}F_3N_5O$:

10 Teórico : C, 53,41; H, 4,18; N, 20,76

Encontrado: C, 53,31; H, 4,27; N, 20,56

EJEMPLO 55

Hidrocloruro de 2-[1-(3-trifluormetilfenil)-5-pirazolil]ami-
no-2-imidazolina

15 Se tratan 14,5 g de 1-acetil-2-[1-(3-trifluormetilfe-
nil)-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol,
como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 10,69 g de
producto en forma de hidrocioruro, p.f. 151-153°.

Análisis para $C_{13}H_{12}F_3N_3 \cdot HCl$:

20 Teórico : C, 47,07; H, 3,95; N, 21,11

Encontrado: C, 47,39; H, 4,04; N, 20,93

EJEMPLO 56

Hidrocloruro de 5-amino-3-metil-1-(1-naftil)pirazol

25 Se hacen reaccionar 25,0 g de hidrocioruro de 1-naftil-
hidrazina con 10,6 g de 3-amino-2-butenonitrilo, como se ha
descrito en el Ejemplo 43, para dar 26,55 g de producto en
forma de hidrocioruro (cristalizado en CH_3CN y éter), p.f.
210-213°.

Análisis para $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$:

30 Teórico: C, 64,74; H, 5,43; N, 16,18

1 Encontrado: C, 64,45; H, 5,31; N, 16,10

EJEMPLO 57

1-Acetil-2-[1-(1-naftil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imida-
zolina

5 Se hacen reaccionar 20,0 g de hidrocioruro de 5-amino-3-metil-1-(1-naftil)pirazol y 12,0 g de 1-acetil-2-imidazolona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 19,80 g de producto, p.f. 194-195°.

Análisis para $C_{19}H_{19}N_5O$:

10 Teórico : C, 68,45; H, 5,74; N, 21,01

Encontrado: C, 68,35; H, 5,81; N, 21,29

EJEMPLO 58

2-[1-(1-Naftil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina

15 Se tratan 15,27 g de 1-acetil-2-[1-(1-naftil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2 para dar 11,82 g de producto, p.f. 221-224°.

Análisis para $C_{17}H_{17}N_5$:

20 Teórico : C, 70,08; H, 5,88; N, 24,04

Encontrado: C, 70,02; H, 5,91; N, 24,27

EJEMPLO 59

5-Amino-3-metil-1-(4-cloro-2-metilfenil)pirazol

25 Se hacen reaccionar 80,32 g de hidrocioruro de 5-cloro-2-metilfenilhidrazina con 32,5 g de 3-amino-2-butenonitrilo, como se ha descrito en el Ejemplo 43, para dar 60,5 g de producto, p.f. 86-87°.

Análisis para $C_{11}H_{12}ClN_3$:

30 Teórico : C, 59,59; H, 5,45; N, 18,95

Encontrado: C, 59,44; H, 5,49; N, 18,73

EJEMPLO 60

1-Acetil-2-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 22,16 g de 5-amino-3-metil-1-(4-cloro-2-metilfenil)pirazol y 15,4 g de 1-acetil-2-imidazolina, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 13,1 g de producto, p.f. 195-196°.

Análisis para $C_{16}H_{18}ClN_5O$:

Teórico : C, 57,91; H, 5,96; N, 21,10

Encontrado: C, 57,87; H, 5,52; N, 21,14

EJEMPLO 61

Hidrocloruro de 2-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 10,0 g de 1-acetil-2-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 7,4 g de producto en forma de hidrocloreuro, p.f. 134-135°.

Análisis para $C_{14}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 51,54; H, 5,25; N, 21,47

Encontrado: C, 51,70; H, 5,18; N, 21,56

EJEMPLO 62

1-Acetil-2-(1-metil-3-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 17,3 g de 5-amino-1-metil-3-fenilpirazol y 15,4 g de 1-acetil-2-imidazolina, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 14,0 g de producto, p.f. 154-155°.

Análisis para $C_{15}H_{17}N_5O$:

Teórico : C, 63,58; H, 6,04; N, 24,71

Encontrado: C, 63,79; H, 6,22; N, 24,95

EJEMPLO 63

Hidrocloruro de 2-(1-metil-3-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 10,0 g de 1-acetil-2-(1-metil-3-fenil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 5,5 g de producto en forma de hidrocioruro, p.f. 195-197°.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 56,21; H, 5,80; N, 25,21

Encontrado: C, 56,01; H, 5,85; N, 25,24

EJEMPLO 64

1-Acetil-2-[1-(4-metoxifenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 23,9 g de hidrocioruro de 5-amino-3-metil-1-(4-metoxifenil)pirazol (Farmaco 17, 443, 1962) y 15,4 g de 1-acetil-2-imidazolínona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 14,6 g de producto, p.f. 129-131°.

Análisis para $C_{16}H_{19}N_5O_2$:

Teórico : C, 61,32; H, 6,11; N, 22,34

Encontrado: C, 60,87; H, 6,15; N, 22,05

EJEMPLO 65

Hidrocloruro de 2-[1-(4-metoxifenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 13,1 g de 1-acetil-2-[1-(4-metoxifenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolínona con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 7,9 g de producto en forma de hidrocioruro, p.f. 197-198°.

Análisis para $C_{14}H_{17}N_5O \cdot HCl$:

Teórico : C, 54,63; H, 5,89; N, 22,75

Encontrado: C, 54,77; H, 5,97; N, 22,91

EJEMPLO 66

1-Acetil-2-[1-(3-clorofenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 31,14 g de 5-amino-3-metil-1-(3-clorofenil)pirazol (Farmaco, 19, 638, 1964) y 23,06 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 25,1 g de producto, p.f. 140-141°.

Análisis para $C_{15}H_{16}ClN_5O$:

Teórico : C, 56,69; H, 5,07; N, 22,03

Encontrado: C, 56,53; H, 5,12; N, 22,13

EJEMPLO 67

Hidrocloruro de 2-[1-(3-clorofenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 19,7 g de 1-acetil-2-[1-(3-clorofenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 6,5 g de producto en forma de hidrocioruro, p.f. 208-209°.

Análisis para $C_{13}H_{14}ClN_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 50,01; H, 4,84; N, 22,43

Encontrado: C, 50,43; H, 4,76; N, 22,39

EJEMPLO 68

1-Acetil-2-[1-(2-metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 26,5 g de cloruro de 5-amino-3-metil-1-(2-metilfenil)pirazol (Farmaco, 19, 638, 1964) y 18,2 g de 1-acetil-2-imidazolinona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 12,6 g de producto, p.f. 160-161°.

Análisis para $C_{16}H_{19}N_5O$:

Teórico : C, 64,62; H, 6,44; N, 23,55

Encontrado: C, 64,14; H, 6,27; N, 23,57

EJEMPLO 69

2-[1-(2-Metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se tratan 7,0 g de 1-acetil-2-[1-(2-metilfenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 4,6 g de producto, p.f. 168-169°.

Análisis para $C_{14}H_{17}N_5$:

Teórico : C, 65,85; H, 6,71; N, 27,42

Encontrado: C, 65,73; H, 6,78; N, 27,77

EJEMPLO 70

5-Amino-3-metil-1-(3,4-diclorofenil)pirazol

Se hacen reaccionar 50,0 g de hidrocioruro de 3,4-diclorofenilhidrazina con 18,31 g de 3-amino-2-butenonitrilo, como se ha descrito en el Ejemplo 43, para dar 18,7 g de producto, p.f. 110-112°.

Análisis para $C_{10}H_9Cl_2N_3$:

Teórico : C, 49,61; H, 3,74; N, 17,35

Encontrado: C, 50,09; H, 3,75; N, 17,43

EJEMPLO 71

1-Acetil-2-[1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 16,6 g de 5-amino-3-metil-1-(3,4-diclorofenil)pirazol y 10,6 g de 1-acetil-2-imidazolina como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 8,5 g de producto, p.f. 156-157°.

Análisis para $C_{15}H_{15}Cl_2N_5O$:

Teórico : C, 51,15; H, 4,29; N, 19,88

Encontrado: C, 51,16; H, 4,37; N, 19,82

EJEMPLO 72

Hidrocloruro de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-5-pirazolil]-
amino-2-imidazolina

Se tratan 7,0 g de 1-acetil-2-[1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-5-pirazolil]amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 2,7 g de producto en forma de hidrocloruro, p.f. 266-267°.

Análisis para $C_{13}H_{13}Cl_2N_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 40,04; H, 4,07; N, 20,20

Encontrado: C, 45,32; H, 4,18; N, 20,42

EJEMPLO 73

1-Acetil-2-(1-bencil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se hacen reaccionar 17,0 g de 5-amino-1-bencil-3-metilpirazol (J.Gen.Chem. URSS, 31, 2307, 1961) y 14,0 g de 1-acetil-3-imidazolínona, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar 11,7 g de producto, p.f. 148-149°.

Análisis para $C_{16}H_{19}N_5O$:

Teórico : C, 64,63; H, 6,44; N, 23,55

Encontrado: C, 64,83; H, 6,55; N, 23,82

EJEMPLO 74

Hidrocloruro de 2-(1-bencil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 12,5 g de 1-acetil-2-(1-bencil-3-metil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina con HCl en metanol, como se ha descrito en el Ejemplo 2, para dar 7,2 g de producto, p.f. 198-199° (como hidrocloruro).

Análisis para $C_{14}H_{17}N_5 \cdot HCl$:

Teórico : C, 57,63; H, 6,22; N, 24,00

Encontrado: C, 57,76; H, 6,33; N, 24,03

EJEMPLO 75

Hidrocloruro de 2-[1-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina

Se calienta a reflujo 3,0 g de hidrocloruro de 2-[1-(4-metoxifenil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina con 75 ml de HBr al 48 % durante 16 horas. Por adición de amoníaco se obtiene un sólido que se convierte en el hidrocloruro con HCl concentrado, dando 1,50 g de producto, p.f. 286-287°.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_5O.HCl$:

Teórico : C, 53,15; H, 4,59; N, 23,84

Encontrado: C, 52,72; H, 5,62; N, 23,67

Por los métodos descritos en los ejemplos anteriores, se sintetizan los siguientes compuestos:

- a) 2-(1-bencil-5-pirazolil) amino-2-imidazolina.HCl, p.f. 141-143°
- b) [1-(3-nitrofenil)-3-metil-5-pirazolil] amino-2-imidazolina, HCl, p.f. 218-220°
- c) 2-(3,4-dimetil-1-fenilpirazolil) amino-2-imidazolina.HCl, p.f. 209-210°
- d) 2-(1,4-difenil-3-metilpirazolil) amino-2-imidazolina.HCl, p.f. 252-254°
- e) 2-(1,3-dimetil-4-fenilpirazolil) amino-2-imidazolina, HCl, p.f. 249-251°
- f) 2-[1-(2-bifenilil)-3-metilpirazolil] amino-2-imidazolina, p.f. 204-205°
- g) 2-[3-metil-1-(3-quinolinil)pirazolil] amino-2-imidazolina, p.f. 190-192°

EJEMPLO 76

1-Metil-2-(1,3-dimetil-5-pirazolil)amino-2-imidazolina

Se calientan a 120° durante 30 minutos y a 160° durante una hora 20,0 g de hidroyoduro de N-(1,3-dimetil-5-pirazolil)-5-metil-isotiourea (Ejemplo 25) y 11,5 g de N-metil-etilendiamina. Después de enfriar, se agrega cloruro de metileno y el sólido que se forma se filtra y se desprecia. La solución en cloruro de metileno se sacude con una solución de KOH al 15 %, se seca sobre carbonato potásico, se concentra y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para dar 10,16 g de producto, p.f. 128-130°.

Análisis para C₉H₁₅N₅:

Teórico : C, 55,93; H, 7,82; N, 36,24

Encontrado: C, 55,78; H, 7,95; N, 36,05

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos de esta invención fué establecida utilizando la reacción de Arthus pasiva invertida en la rata, descrita por G.W. Carter y R.A. Krause en Federation Proceedings, Vol. 35, pág. 784, 1976. El ensayo del edema de la pata de la rata inducido por carragenina (Winter y colaboradores, Proc.Soc.Exp.Biol. Med., 111, 554, 1962) puede ser utilizado para establecer la actividad anti-inflamatoria; sin embargo, a diferencia del edema inducido por la carragenina, la reacción de Arthus es una reacción inmune bien caracterizada que mantiene una estrecha semejanza con la patogénesis de la artritis reumatoide.

La reacción de Arthus representa uno de los modelos más antiguos y mejor estudiados de lesión inmunológica. Es producida por inyección local de un antígeno en un animal hiperinmunizado por inyección de una pequeña cantidad de

1 anticuerpo en la piel del animal que inmediatamente antes
ha recibido por vía intravenosa una gran cantidad de antígeno
soluble. En ambos casos, el antígeno y el anticuerpo se
5 depositan en las paredes de las pequeñas vénulas. Rápidamente
es combinado y activado el complemento plasmático. Al cabo
de unas pocas horas se acumulan neutrófilos (PMNs) dando lugar
a la ruptura de la membrana del basamento de las paredes
de los vasos y a un marcado edema y hemorragia en el tejido
circundante.

10 Aunque la etiología de la artritis reumatoide es poco
conocida, es casi cierto que los mecanismos inmunológicos desempeñan
un importante papel en la patogénesis de esta enfermedad. Por lo tanto,
la inflamación inducida por reacciones
15 inmunológicas, que se cree que son importantes en los procesos
inflamatorios de la artritis reumatoide, hacen especialmente deseables
las herramientas adecuadas para seleccionar los posibles agentes anti-inflamatorios.
La utilidad de este modelo depende de su similitud con el mecanismo patológico
subyacente en la artritis reumatoide.

20 Basándose en los conocimientos actuales, puede construirse una
secuencia plausible de acontecimientos que conducen a las lesiones de las
articulaciones en la artritis reumatoide. Un antígeno iniciador, quizá una
infección sinovial transitoria, da lugar a una respuesta inmune y a una
25 retención del antígeno dentro de la estructura de la articulación.
La interacción del antígeno con los anticuerpos que se desarrollan da lugar
a la deposición de complejos inmunes. Estos complejos pueden fijar y activar
al complemento, causando la generación de varias sustancias flogísticas y
quemotácticas.
30 La fagocitosis de los complejos por los leucocitos polimorfo-

1 nucleares atraídos (PMNs) conduce a la liberación de consti-
tuyentes lisosómicos. Los enzimas liberados por los lisosomas
pueden erosionar el cartílago articular y producir inflama-
ción en la articulación. La sorprendente semejanza de estos acon-
5 tecimientos con el fenómeno de Arthus señalan la utilidad de
la reacción de Arthus como screen de compuestos anti-inflama-
torios.



El ensayo de la reacción de Arthus pasiva invertida en
las ratas se realiza como sigue. Unas ratas macho Sprague-
10 Dawley, con un peso de 130-160 g aproximadamente, se utilizan
a razón de 4 ratas por grupo. Todos los animales son inyec-
tados intravenosamente con 0,5 ml de albúmina de suero bovi-
na (A.S.B.) al 0,075 % + solución de azul de Evans al 0,2 %.
Después cada rata recibe una dosis oral del fármaco; se admi-
15 nistra un fármaco por cada grupo.

Treinta minutos después de la administración del fárma-
co, cada animal se inyecta intradérmicamente con 0,05 ml
de anti-A.S.B. al 1,44 % en la piel dorsal. Cuatro horas más
tarde se sacrifican los animales, se repliega la piel dorsal
20 y se extirpa la lesión. Se miden dos diámetros perpendicu-
lares de cada lesión. Los diámetros medios de las lesiones de
los grupos tratados se comparan con los diámetros medios de
las del grupo de control para determinar cualquier efecto del
fármaco.

25 La actividad anti-inflamatoria de los compuestos repre-
sentativos de esta invención, determinada mediante el ensayo
de la reacción de Arthus pasiva invertida en las ratas, se
encuentra en la Tabla I.

TABLA I

Efecto anti-inflamatorio de los compuestos de Fórmula A en la reacción de Arthus pasiva invertida en ratas

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Porcentaje de inhibición en la reacción de Arthus (dosis oral, mg/kg)
	Me ₂ CH	Me	Br	H	20 % (100 mg/kg)
	Me ₂ CH	Me	H	H	20 % (50 mg), 29 % (100 mg)
	Me ₂ CHCH ₂ -CH ₂	Me	Br	H	16 % (100 mg)
10		H	Br	H	15 % (100 mg)
	Me	Me ₂ CH	Br	H	37 % (50 mg), 42 % (100 mg)
	Me ₂ CHCH ₂ CH ₂	Me	H	H	15 % (100 mg)
	Me	Me ₂ CH	H	H	33 % (50 mg), 42 % (100 mg)
15		H	H	H	15 % (100 mg)
	Me ₂ CH	Me ₂ CH	Br	H	27 % (100 mg)
	Me ₂ CH	Me ₂ CH	H	H	11 % (100 mg)
	C ₆ H ₅	H	Br	H	41 % (25 mg), 59 % (100 mg)
20	C ₆ H ₅	H	H	H	62 % (25 mg), 75 % (100 mg)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Br	H	17 % (100 mg)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	32 % (100 mg)
	Me	Me	I	H	43 % (100 mg)
	Me	Me	Br	H	45 % (50 mg)
	Me	Me	H	H	55 % (100 mg)
25	C ₆ H ₅	H	H	COCH ₃	70 % (100 mg)
	Me ₂ CH	Me	H	COCH ₃	30 % (50 mg), 39 % (100 mg)
	Me	Me ₂ CH	H	COCH ₃	18 % (100 mg)
	Me	Me	(5) Cl	COCH ₃	39 % (25 mg), 63 % (100 mg)
30	Me	Me	(5) (Cl)	H	49 % (10 mg), 64 % (25 mg), 69 % (100 mg)

1 Nota: Me representa CH_3 . El sustituyente R^3 está situado en la posición 4 salvo indicación en contrario.

5 La actividad anti-hipertensiva de los compuestos de esta invención fué establecida en ratas genéticamente hipertensas (SH). En este ensayo, unas ratas SH macho adultas de la variedad Okamoto se entrenan para ser refrenadas en un cilindro de tela metálica para medir la presión sanguínea. Media hora antes de la medida de la presión sanguínea, las ratas se colocan en una cámara templada mantenida a una temperatura constante de 36°C . Cerca de la base de la cola de cada rata se coloca un manguito ocluser, conectado a un esfigmomanómetro programado y la presión del manguito se aumenta automáticamente desde 0 hasta 250 mm Hg a una velocidad de 10 mm Hg por segundo. Después el manguito se desinfla a la misma velocidad. El tiempo total requerido para cada ciclo de inflado y desinflado del manguito es 50 segundos y el intervalo entre ciclos sucesivos es de 1 minuto. En el extremo distal del manguito, se coloca una fotocélula para detectar la onda del pulso arterial. A medida que aumenta la presión en el manguito, la onda del pulso desaparece completamente cuando la presión del manguito justamente supera a la presión sanguínea arterial sistólica. Durante el desinflado, la onda del pulso reaparece aproximadamente a la misma presión. Se registran para cada rata cinco señales exentas de interferencias, obtenidas durante el desinflado. En este estudio se utilizan solamente las ratas con una presión sanguínea sistólica de 180 mm Hg o más durante el periodo de control. Para registrar la presión en el manguito y la onda del pulso arterial se utiliza un polígrafo Grass modelo 7. El ritmo cardíaco de la rata se calcula a partir del registro de la

10

15

20

25

30

1 onda del pulso arterial. Los compuestos ensayados se admi-
nistran por vía oral a las ratas y los resultados se encuen-
tran en la Tabla II. En esta tabla puede observarse que los
5 compuestos presentan una actividad antihipertensiva impor-
tante.

10

15

20

25

30



TABLA II

Efecto antihipertensivo, reducción de la presión sanguínea

	Compuesto				Dosis, mg	Tiempo, horas	% de reducción de la presión sanguínea
	R1	R2	R3	R4			
1	CH ₃	H	H	H	10	1	19
5	CH ₃	H	CH ₃	H	3	6	10
	CH ₃	H	Br	H	30	4	44
	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -	H	30	4	19
10	CH ₃	CH ₃	H	H	30	4	37
	CH ₃	CH ₃	Br	H	1	1	21
	CH ₃	CH ₃	I	H	0,3	1	11
	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	H	0,3	6	13
	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Br	H	10	6	49
15	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	H	100	4	12
	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Br	H	100	4	18
	C ₆ H ₅ -	H	H	H	10	6	20
	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	100	4	12
	C ₆ H ₅	H	Br	H	30	4	42
	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	Br	H	10	24	17
20	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	30	4	26
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	Br	H	100	4	37
	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	H	H	30	6	15
	C ₆ H ₅	H	Br	H	100	4	12
25	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	COCH ₃	30	4	38
	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	COCH ₃	100	4	17
	CH ₃	H	H	COCH ₃	100	4	13
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	100	4	16
	CH ₃	CH ₃	H	COCH ₃	10	6	14
80	CH ₃	CH ₃	H	COCH ₃	30	4	19

1

TABLA II

Efecto antihipertensivo, reducción de la pres

	Compuesto				Dosis,	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
5	1.	CH ₃	H	H	H	10 3
	2.	CH ₃	H	CH ₃	H	30
	3.	CH ₃	H	Br	H	30
	4.	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -	H	30
10	5.	CH ₃	CH ₃	H	H	1 0,3
	6.	CH ₃	CH ₃	Br	H	0,3
	7.	CH ₃	CH ₃	I	H	10
	8.	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	H	100
15	9.	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Br	H	100
	10.	C ₆ H ₅ -	H	H	H	10
	11.	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	100
	12.	C ₆ H ₅	H	Br	H	30
	13.	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	Br	H	10
20	14.	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	30
	15.	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	Br	H	100
	16.	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	H	H	30
	17.	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	Br	H	100
	18.	C ₆ H ₅	H	H	COCH ₃	30
25	19.	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	COCH ₃	100
	20.	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	COCH ₃	100
	21.	CH ₃	H	H	COCH ₃	100
	22.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	10
30	23.	CH ₃	CH ₃	H	COCH ₃	30

TABLA II

efecto antihipertensivo, reducción de la presión sanguínea

<u>Grupo</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Dosis, mg</u>	<u>Tiempo, horas</u>	<u>% de reducción de la presión sanguínea</u>
	H	H	10	1	19
			3	6	10
	CH ₃	H	30	4	44
	Br	H	30	4	19
	C ₆ H ₅ -	H	30	4	37
CH ₃	H	H	1	1	21
			0,3	1	11
CH ₃	Br	H	0,3	6	13
CH ₃	I	H	10	6	49
C ₆ H ₅ -	H	H	100	4	12
C ₆ H ₅ -	Br	H	100	4	18
I	H	H	10	6	20
(CH ₃) ₂ CH-	H	H	100	4	12
I	Br	H	30	4	42
(CH ₃) ₂ CH-	Br	H	10	24	17
(CH ₃) ₂ CH-	H	H	30	4	26
(CH ₃) ₂ CH	Br	H	100	4	37
H ₃	H	H	30	6	15
H ₃	Br	H	100	4	12
	H	COCH ₃	30	4	38
(H ₃) ₂ CH-	H	COCH ₃	100	4	17
CH ₃	H	COCH ₃	100	4	13
H	H	COCH ₃	100	4	16
CH ₃	CH ₃	COCH ₃	10	6	14
CH ₃	H	COCH ₃	30	4	19

1 La actividad diurética y salurética de los compuestos
de esta invención fué establecida en ratas genéticamente hi-
pertensas (SH). En este ensayo se utilizaron ratas macho ge-
néticamente hipertensas (SH), con un peso de 250-350 g. Las
5 ratas se cargaron con una solución de cloruro sódico al
0,9 %, siendo el volumen de la carga el 5 % del peso corpo-
ral. Al mismo tiempo, se administraron a las ratas los fár-
macos a ensayar y se introdujeron individualmente en jaulas
metabólicas de acero inoxidable. No se administró a los ani-
10 males ni alimentos ni agua durante todo el ensayo. La orina
se recogió a intervalos de 1 hora durante las 8 primeras ho-
ras y a intervalos de 24 horas después de la administración
del fármaco. El volumen de orina excretada fué medido con
precisión a cada intervalo de tiempo. Las muestras de orina
15 reunida a unos intervalos de tiempo de 2, 8 y 24 horas se
analizaron para determinar los iones sodio, potasio y cloru-
ro y el ácido úrico. El sodio y el potasio se estimaron uti-
lizando un fotómetro de llama de lectura digital (Instrumen-
tation Labs.). El cloruro se calculó por el método de Schales
20 y Schales (J.Biol.Chem., 140:879, 1941). El ácido úrico se
determinó por el método colorimétrico con uricasa, adaptado
de acuerdo con un procedimiento de la American Monitor Corpo-
ration utilizando un colorímetro DSA-560 Beckman.

25 Los compuestos se administraron por vía oral a diversas
dosis comparables. Cada dosis se probó en 8 ratas. Los con-
troles recibían el vehículo (metilcelulosa al 0,5 %), adminis-
trado por vía oral en el mismo volumen de 2 ml/kg. Los aná-
lisis estadísticos de los datos se realizaron por el ensayo
T de Student.

30 Los resultados de estos ensayos se encuentran en las Tablas III
y IV.

TABLA III

Compuesto 5 - 30 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

2 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
Fármaco	44,4578	5,2650	1,2560	5,7868	0,9468	15,6478	4,2497
Delta	36,8462	3,9550	0,3199	4,0789	0,1004	8,0662	2,8309
T-Calc	8,7398	6,9379	2,5959	6,8866	0,9376	5,4916	5,5492
Prob.	0,0000*	0,0000*	0,0211*	0,0000*	0,3644	0,0001*	0,0001*
6 horas							
Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
Fármaco	53,0724	6,7854	2,0426	7,8450	2,0423	22,8533	3,5898
Delta	25,8823	3,1195	0,0142	3,3508	-0,3141	3,8452	1,7088
T-Calc	6,4744	7,8305	0,0536	8,2805	-1,2999	1,4939	3,4520
Prob.	0,0000*	0,0000*	0,9580	0,0000*	0,2146	0,1574	0,0039*
24 horas							
Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
Fármaco	67,9638	9,0141	3,7650	9,7495	8,0406	43,7743	2,4400
Delta	0,3270	0,7891	-0,3690	0,7043	0,4188	0,1991	0,4117
T-Calc	0,0885	2,1742	-1,1207	1,6432	0,7765	0,0772	2,3090
Prob.	0,9307	0,0473*	0,2813	0,1226	0,4504	0,9395	0,0367*

Compuesto 5 - 10 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

2 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
Fármaco	21,0214	2,8179	1,1273	3,2917	0,7787	10,2919	2,3621
Delta	13,4098	1,5079	0,1911	1,5837	-0,0678	2,7103	0,9432
T-Calc	2,7641	2,4505	0,9375	2,2189	-0,5258	1,3702	3,5506
Prob.	0,0151*	0,0280*	0,3644	0,0435*	0,6072	0,1938	0,0032*

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA III

Compuesto 5 - 30 mg/kg p.o., carga salina 5 % M

	<u>2 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>	<u>Os (M)</u>
5	Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,
	Fármaco	44,4578	5,2650	1,2560	5,7868	0,9468	15,
	Delta	36,8462	3,9550	0,3199	4,0789	0,1004	8,
	T-Calc	8,7398	6,9379	2,5959	6,8866	0,9376	5,
10	Prob.	0,0000*	0,0000*	0,0211*	0,0000*	0,3644	0,
	<u>6 horas</u>						
	Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564	19,
	Fármaco	53,0724	6,7854	2,0426	7,8450	2,0423	22,
	Delta	25,8823	3,1195	0,0142	3,3508	-0,3141	3,
15	T-Calc	6,4744	7,8305	0,0536	8,2805	-1,2999	1,
	Prob	0,0000*	0,0000*	0,9580	0,0000*	0,2146	0,
	<u>24 horas</u>						
	Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219	43,
	Fármaco	67,9638	9,0141	3,7650	9,7495	8,0406	43,
20	Delta	0,3270	0,7891	-0,3690	0,7043	0,4188	0,
	T-Calc	0,0885	2,1742	-1,1207	1,6432	0,7765	0,
	Prob	0,9307	0,0473*	0,2813	0,1226	0,4504	0,

Compuesto 5 - 10 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

	<u>2 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>	<u>Os (M)</u>
25	Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,
	Fármaco	21,0214	2,8179	1,1273	3,2917	0,7787	10,
	Delta	13,4098	1,5079	0,1911	1,5837	-0,0678	2,
	T-Calc	2,7641	2,4505	0,9375	2,2189	-0,5258	1,
30	Prob	0,0151*	0,0280*	0,3644	0,0435*	0,6072	0,

TABLA III

mpuesto 5 - 30 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>	<u>Osmolalidad (MOSM/kg)</u>	<u>Relación Na/K</u>
0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
1,2560	5,7868	0,9468	15,6478	4,2497
0,3199	4,0789	0,1004	8,0662	2,8309
2,5959	6,8866	0,9376	5,4916	5,5492
0,0211*	0,0000*	0,3644	0,0001*	0,0001*
2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
2,0426	7,8450	2,0423	22,8533	3,5898
0,0142	3,3508	-0,3141	3,8452	1,7088
0,0536	8,2805	-1,2999	1,4939	3,4520
0,9580	0,0000*	0,2146	0,1574	0,0039*
4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
3,7650	9,7495	8,0406	43,7743	2,4400
-0,3690	0,7043	0,4188	0,1991	0,4117
-1,1207	1,6432	0,7765	0,0772	2,3090
0,2813	0,1226	0,4504	0,9395	0,0367*

ito 5 - 10 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>	<u>Osmolalidad (MOSM/kg)</u>	<u>Relación Na/K</u>
0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
1,1273	3,2917	0,7787	10,2919	2,3621
0,1911	1,5837	-0,0678	2,7103	0,9432
0,9375	2,2189	-0,5258	1,3702	3,5506
0,3644	0,0435*	0,6072	0,1938	0,0032*

TABLA III (continuación)

6 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
Fármaco	33,2111	5,1149	2,2309	5,9350	2,3069	21,2437	2,3173
Delta	6,0210	1,4490	0,2026	1,4408	-0,0495	2,2356	0,4363
T-Calc	1,1995	3,0244	0,8293	2,9169	-0,1979	0,8593	1,8664
Prob	0,2503	0,0091*	0,4209	0,0113*	0,8460	0,4046	0,0831
24 horas							
Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
Fármaco	61,6883	8,2715	4,1756	9,1398	8,1716	45,4269	2,0164
Delta	-5,9485	0,0465	0,0416	0,0946	0,5498	1,8517	-0,0119
T-Calc	-1,5607	0,1434	0,1266	0,3088	0,8797	0,7126	-0,0789
Prob	0,1409	0,8800	0,9010	0,7620	0,3939	0,4878	0,9382
15							
Compuesto 5 - 3 mg/kg P.O., carga salina 5 % M NTR							
2 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
Fármaco	11,2864	1,5989	0,8779	1,9609	0,6676	7,1801	1,7689
Delta	3,6748	0,2889	-0,0583	0,2530	-0,1789	-0,4016	0,3501
T-Calc	1,2720	0,7785	-0,3127	0,5196	-1,3703	-0,2637	1,7398
Prob	0,2241	0,4492	0,7591	0,6115	0,1922	0,7962	0,1055
6 horas							
Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
Fármaco	32,5374	4,0183	1,9649	4,7812	2,2186	18,5279	2,0750
Delta	5,3473	0,3524	-0,0634	0,2870	-0,1378	-0,4802	0,1941
T-Calc	1,1183	1,0269	-0,2945	0,8052	-0,7450	-0,1991	0,8736
Prob	0,2823	0,3219	0,7727	0,4342	0,4686	0,8450	0,3971

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA III (continuación)

	<u>6 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>
	Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564
5	Fármaco	33,2111	5,1149	2,2309	5,9350	2,3069
	Delta	6,0210	1,4490	0,2026	1,4408	-0,0495
	T-Calc	1,1995	3,0244	0,8293	2,9169	-0,1979
	Prob	0,2503	0,0091*	0,4209	0,0113*	0,8460
	<u>24 horas</u>					
10	Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219
	Fármaco	61,6883	8,2715	4,1756	9,1398	8,1716
	Delta	-5,9485	0,0465	0,0416	0,0946	0,5498
	T-Calc	-1,5607	0,1434	0,1266	0,3088	0,8797
	Prob	0,1409	0,8800	0,9010	0,7620	0,3939
15	<u>Compuesto 5 - 3 mg/kg p.o., carga salina 5 % M N</u>					
	<u>2 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>
	Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465
	Fármaco	11,2864	1,5989	0,8779	1,9609	0,6676
20	Delta	3,6748	0,2889	-0,0583	0,2530	-0,1789
	T-Calc	1,2720	0,7785	-0,3127	0,5196	-1,3703
	Prob	0,2241	0,4492	0,7591	0,6115	0,1922
	<u>6 horas</u>					
	Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564
25	Fármaco	32,5374	4,0183	1,9649	4,7812	2,2186
	Delta	5,3473	0,3524	-0,0634	0,2870	-0,1378
	T-Calc	1,1183	1,0269	-0,2945	0,8052	-0,7450
	Prob	0,2823	0,3219	0,7727	0,4342	0,4686
30						

TABLA III (continuación)

Lo (kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
59	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
49	2,2309	5,9350	2,3069	21,2437	2,3173
90	0,2026	1,4408	-0,0495	2,2356	0,4363
44	0,8293	2,9169	-0,1979	0,8593	1,8664
91*	0,4209	0,0113*	0,8460	0,4046	0,0831
50	4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
15	4,1756	9,1398	8,1716	45,4269	2,0164
65	0,0416	0,0946	0,5498	1,8517	-0,0119
34	0,1266	0,3088	0,8797	0,7126	-0,0789
00	0,9010	0,7620	0,3939	0,4878	0,9382

Costo 5 - 3 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

(l)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MCSM/kg)	Relación Na/K
00	0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
89	0,8779	1,9609	0,6676	7,1801	1,7689
89	-0,0583	0,2530	-0,1789	-0,4016	0,3501
85	-0,3127	0,5196	-1,3703	-0,2637	1,7398
92	0,7591	0,6115	0,1922	0,7962	0,1055
59	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
83	1,9649	4,7812	2,2186	18,5279	2,0750
24	-0,0634	0,2870	-0,1378	-0,4802	0,1941
69	-0,2945	0,8052	-0,7450	-0,1991	0,8736
19	0,7727	0,4342	0,4686	0,8450	0,3971

TABLA III (continuación)

24 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
Fármaco	72,2726	8,6323	3,8381	9,2950	7,8404	44,7048	2,2720
Delta	4,6358	0,4072	-0,2959	0,2498	0,2186	1,1296	0,2437
T-Calc	1,1071	1,0828	-0,9694	0,6463	0,3615	0,4412	1,6835
Prob	0,2869	0,2972	0,3488	0,5286	0,7232	0,6658	0,1144
Compuesto 5 - 1 mg/kg p.o., carga salina 5 & M NTR							
2 horas	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSI/t.g)	Relación Na/K
Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
Fármaco	7,0773	1,2235	0,9145	1,6047	0,7163	6,6432	1,3387
Delta	-0,5344	-0,0865	-0,0217	-0,1032	-0,1302	-0,9385	-0,0802
T-Calc	-0,2845	-0,2759	-0,1027	-0,2461	-0,7789	-9,6277	-0,5344
Prob	0,7802	0,7866	0,9197	0,8092	0,4490	0,5411	0,6021
6 horas							
Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
Fármaco	27,6841	4,0157	2,2703	4,7160	2,3009	19,4662	1,7987
Delta	0,4940	0,3499	0,2420	0,2218	-0,0555	0,4581	-0,0822
T-Calc	0,1340	0,9616	0,8815	0,5283	-0,2794	0,1785	-0,5116
Prob	0,8953	0,3525	0,3929	0,6055	0,7840	0,8609	0,6169
24 horas							
Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
Fármaco	71,0572	8,7267	4,2677	9,2000	7,7852	45,7412	2,0826
Delta	3,4204	0,5016	0,1337	0,1548	0,1634	2,1660	0,0543
T-Calc	0,7828	1,6449	0,3990	0,4666	0,2624	0,8335	0,3558
Prob	0,4468	0,1222	0,6959	0,6480	0,7968	0,4185	0,7273

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA III (continuación)

<u>24 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>
Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219
Fármaco	72,2726	8,6323	3,8381	9,2950	7,8404
Delta	4,6358	0,4072	-0,2959	0,2498	0,2186
T-Calc	1,1071	1,0828	-0,9694	0,6463	0,3615
Prob	0,2869	0,2972	0,3488	0,5286	0,7232

Compuesto 5 - 1 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTF

10

<u>2 horas</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Potasio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>	<u>Acido úrico (mg/kg)</u>
Control	7,6116	1,3100	0,9362	1,7079	0,8465
Fármaco	7,0773	1,2235	0,9145	1,6047	0,7163
Delta	-0,5344	-0,0865	-0,0217	-0,1032	-0,1302
T-Calc	-0,2845	-0,2759	-0,1027	-0,2461	-0,7789
Prob	0,7802	0,7866	0,9197	0,8092	0,4490

15

6 horas

Control	27,1901	3,6659	2,0283	4,4942	2,3564
Fármaco	27,6841	4,0157	2,2703	4,7160	2,3009
Delta	0,4940	0,3499	0,2420	0,2218	-0,0555
T-Calc	0,1340	0,9616	0,8815	0,5283	-0,2794
Prob	0,8953	0,3525	0,3929	0,6055	0,7840

20

24 horas

Control	67,6368	8,2250	4,1340	9,0452	7,6219
Fármaco	71,0572	8,7267	4,2677	9,2000	7,7852
Delta	3,4204	0,5016	0,1337	0,1548	0,1634
T-Calc	0,7828	1,6449	0,3990	0,4666	0,2624
Prob	0,4468	0,1222	0,6959	0,6480	0,7968

25

30

TABLA III (continuación)

Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
3,8381	9,2950	7,8404	44,7048	2,2720
-0,2959	0,2498	0,2186	1,1296	0,2437
-0,9694	0,6463	0,3615	0,4412	1,6835
0,3488	0,5286	0,7232	0,6658	0,1144

to 5 - 1 mg/kg p.o., carga salina 5 % M NTR

Potasio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)	Acido úrico (mg/kg)	Osmolalidad (MOSM/kg)	Relación Na/K
0,9362	1,7079	0,8465	7,5816	1,4189
0,9145	1,6047	0,7163	6,6432	1,3387
-0,0217	-0,1032	-0,1302	-0,9385	-0,0802
-0,1027	-0,2461	-0,7789	-9,6277	-0,5344
0,9197	0,8092	0,4490	0,5411	0,6021
2,0283	4,4942	2,3564	19,0081	1,8810
2,2703	4,7160	2,3009	19,4662	1,7987
0,2420	0,2218	-0,0555	0,4581	-0,0822
0,8815	0,5283	-0,2794	0,1785	-0,5116
0,3929	0,6055	0,7840	0,8609	0,6169
4,1340	9,0452	7,6219	43,5752	2,0283
4,2677	9,2000	7,7852	45,7412	2,0826
0,1337	0,1548	0,1634	2,1660	0,0543
0,3990	0,4666	0,2624	0,8335	0,3558
0,6959	0,6480	0,7968	0,4185	0,7273

TABLA IV

Compuesto	Dosis, mg/kg	Vía	Especie	Carga	Tiempo	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)
5	30	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	2,20/0,00*	1,29/0,20	1,26/0,28
					0-6	1,67/0,00*	0,94/0,54	0,94/0,61
					2-6	1,12/0,54	0,67/0,03*	0,71/0,7
5	10	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,78/0,01*	1,71/0,01*	1,53/0,02*
					0-6	1,13/0,26	1,11/0,32	1,05/0,51
					2-6	0,56/0,01*	0,65/0,07	0,66/0,03*
8	100	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,30/0,00*	0,29/0,00*	0,30/0,00*
					0-6	0,53/0,00*	0,54/0,00*	0,57/0,00*
					2-6	0,74/0,12	0,72/0,03*	0,76/0,05*
8	100	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,31/0,00*	0,27/0,00*	0,35/0,00*
					0-6	0,43/0,00*	0,38/0,00*	0,49/0,00*
					2-6	0,53/0,01*	0,45/0,00*	0,59/0,00*
8	30	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,95/0,88	0,79/0,31	0,80/0,33
					0-6	1,05/0,82	0,80/0,06	0,85/0,18
					2-6	1,14/0,49	0,80/0,23	0,89/0,50
8	30	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,69/0,01*	1,26/0,22	1,17/0,41
					0-6	1,23/0,05*	0,89/0,29	0,90/0,33
					2-6	0,91/0,57	0,70/0,03*	0,76/0,08
19	100	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,59/0,00*	1,36/0,02*	1,25/0,11
					0-6	1,28/0,02*	1,02/0,89	0,96/0,74
					2-6	1,02/0,91	0,84/0,44	0,81/0,26
19	300	P.O.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,84/0,00*	1,10/0,61	0,98/0,93
					0-6	1,41/0,02*	1,00/0,99	0,86/0,20
					0-24	0,95/0,33	1,05/0,61	0,93/0,37
					2-6	1,09/0,68	0,94/0,70	0,78/0,14
					6-24	0,61/0,00*	1,11/0,52	1,02/0,90

1

5

10

15

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

TABLA IV

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>	<u>Vía</u>	<u>Especie</u>	<u>Carga</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>
5	30	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	2,20/0,00*
					0-6	1,67/0,00*
					2-6	1,12/0,54
5	10	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,78/0,01*
					0-6	1,13/0,26
					2-6	0,56/0,01*
8	100	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,30/0,00*
					0-6	0,53/0,00*
					2-6	0,74/0,12
8	100	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,31/0,00*
					0-6	0,43/0,00*
					2-6	0,53/0,01*
8	30	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,95/0,88
					0-6	1,05/0,82
					2-6	1,14/0,49
8	30	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,69/0,01*
					0-6	1,23/0,05*
					2-6	0,91/0,57
19	100	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,59/0,00*
					0-6	1,28/0,02*
					2-6	1,02/0,91
19	300	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,84/0,00*
					0-6	1,41/0,02*
					0-24	0,95/0,33
					2-6	1,09/0,68
					6-24	0,61/0,00*

TABLA IV

<u>Especie</u>	<u>Carga</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>
8 M NTR	Salina 5%	0-2	2,20/0,00*	1,29/0,20	1,26/0,28
		0-6	1,67/0,00*	0,94/0,54	0,94/0,61
		2-6	1,12/0,54	0,67/0,03*	0,71/0,7
8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,78/0,01*	1,71/0,01*	1,53/0,02*
		0-6	1,13/0,26	1,11/0,32	1,05/0,51
		2-6	0,56/0,01*	0,65/0,07	0,66/0,03*
8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,30/0,00*	0,29/0,00*	0,30/0,00*
		0-6	0,53/0,00*	0,54/0,00*	0,57/0,00*
		2-6	0,74/0,12	0,72/0,03*	0,76/0,05*
8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,31/0,00*	0,27/0,00*	0,35/0,00*
		0-6	0,43/0,00*	0,38/0,00*	0,49/0,00*
		2-6	0,53/0,01*	0,45/0,00*	0,59/0,00*
8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,95/0,88	0,79/0,31	0,80/0,33
		0-6	1,05/0,82	0,80/0,06	0,85/0,18
		2-6	1,14/0,49	0,80/0,23	0,89/0,50
8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,69/0,01*	1,26/0,22	1,17/0,41
		0-6	1,23/0,05*	0,89/0,29	0,90/0,33
		2-6	0,91/0,57	0,70/0,03*	0,76/0,08
8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,59/0,00*	1,36/0,02*	1,25/0,11
		0-6	1,28/0,02*	1,02/0,89	0,96/0,74
		2-6	1,02/0,91	0,84/0,44	0,81/0,26
8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,84/0,00*	1,10/0,61	0,98/0,93
		0-6	1,41/0,02*	1,00/0,99	0,86/0,20
		0-24	0,95/0,33	1,05/0,61	0,93/0,37
		2-6	1,09/0,68	0,94/0,70	0,78/0,14
		6-24	0,61/0,00*	1,11/0,52	1,02/0,90

TABLA IV (continuación)

Compuesto	Dosis, mg/kg	Vía	Especie	Carga	Tiempo	Volumen (ml/kg)	Sodio (meq/kg)	Cloruro (meq/kg)
19	100	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	2,07/0,02*	1,52/0,10	1,35/0,19
					0-6	1,40/0,01*	1,10/0,38	1,01/0,89
					0-24	1,00/0,95	0,94/0,53	0,85/0,09
					2-6	0,90/0,55	0,83/0,30	0,79/0,15
					6-24	0,70/0,01*	0,76/0,10	0,63/0,01*
19	30	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,55/0,01*	1,64/0,01*	1,51/0,03*
					0-6	1,39/0,01*	1,38/0,01*	1,28/0,03*
					0,24	1,06/0,19	1,13/0,20	1,06/0,51
					2,6	1,27/0,10	1,22/0,14	1,13/0,32
					6-24	0,82/0,03*	0,81/0,23	0,75/0,07
19	10	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,97/0,87	1,11/0,63	1,04/0,85
					0-6	0,95/0,73	1,02/0,92	0,95/0,76
					0-24	0,98/0,88	1,04/0,82	0,98/0,87
					2-6	0,93/0,77	0,96/0,86	0,89/0,57
					6-24	1,01/0,92	1,06/0,77	1,01/0,94
15	3	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,24/0,37	1,29/0,29	1,22/0,41
					0-6	1,02/0,91	1,00/0,99	0,97/0,80
					2-6	0,87/0,48	0,87/0,34	0,85/0,21

/miliequivalentes por kilogramo

* estadísticamente significativo.

1

5

10

15

20

25

30

TABLA IV (continuaci6

1

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u>	<u>Vía</u>	<u>Especie</u>	<u>Carga</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Volu</u> <u>(ml/</u>
19	100	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	2,07/
					0-6	1,40/
					0-24	1,00/
					2-6	0,90/
					6-24	0,70/
19	30	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,55/
					0-6	1,39/
					0,24	1,06/
					2,6	1,27/
					6-24	0,82/
19	10	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	0,97/
					0-6	0,95/
					0-24	0,98/
					2-6	0,93/
					6-24	1,01/
15	3	p.o.	8 M NTR	Salina 5%	0-2	1,24/
					0-6	1,02/
					2-6	0,87/

5

10

15

20

/miliequivalentes por kilogramo

* estadísticamente significativo.

25

30

TABLA IV (continuación)

<u>Especie</u>	<u>Carga</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Volumen (ml/kg)</u>	<u>Sodio (meq/kg)</u>	<u>Cloruro (meq/kg)</u>
3 M NTR	Salina 5%	0-2	2,07/0,02*	1,52/0,10	1,35/0,19
		0-6	1,40/0,01*	1,10/0,38	1,01/0,89
		0-24	1,00/0,95	0,94/0,53	0,85/0,09
		2-6	0,90/0,55	0,83/0,30	0,79/0,15
		6-24	0,70/0,01*	0,76/0,10	0,63/0,01*
3 M NTR	Salina 5%	0-2	1,55/0,01*	1,64/0,01*	1,51/0,03*
		0-6	1,39/0,01*	1,38/0,01*	1,28/0,03*
		0,24	1,06/0,19	1,13/0,20	1,06/0,51
		2,6	1,27/0,10	1,22/0,14	1,13/0,32
		6-24	0,82/0,03*	0,81/0,23	0,75/0,07
3 M NTR	Salina 5%	0-2	0,97/0,87	1,11/0,63	1,04/0,85
		0-6	0,95/0,73	1,02/0,92	0,95/0,76
		0-24	0,98/0,88	1,04/0,82	0,98/0,87
		2-6	0,93/0,77	0,96/0,86	0,89/0,57
		6-24	1,01/0,92	1,06/0,77	1,01/0,94
3 M NTR	Salina 5%	0-2	1,24/0,37	1,29/0,29	1,22/0,41
		0-6	1,02/0,91	1,00/0,99	0,97/0,80
		2-6	0,87/0,48	0,87/0,34	0,85/0,21

no

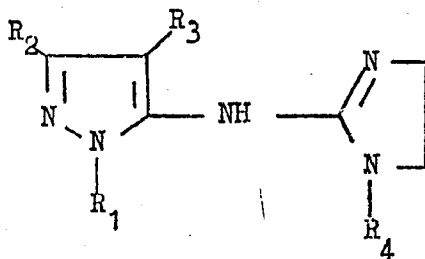
ivo.

1 Los compuestos de esta invención pueden incorporarse a
composiciones farmacéuticamente aceptables como suspensio-
nes, tabletas, cápsulas, y similares para liberación, inme-
diata o prolongada, combinándolos con vehículos o diluyen-
5 tes adecuados por métodos convencionales conocidos en este
campo. Además del agente activo y el vehículo o diluyente,
las composiciones pueden contener diversos ligantes, exci-
pientes, cargas o agentes aromatizantes para formar una for-
mulación satisfactoria del preparado farmacéutico deseado.

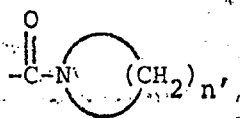
10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:

15 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados
de pirazolilamino-2-imidazolina de fórmula:



20 donde R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo inferior, cicloalqui-
lo inferior aralquilo, arilo, arilo sustituido por uno o
más de hidrógeno, halo, alquilo inferior, cicloalquilo infe-
rior, haloalquilo inferior, amino-sulfonilo, nitro, hidroxil,
25 alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, cicloalcoxi carbonilo,
aminocarbonilo, dialquiloaminocarbonilo inferior o

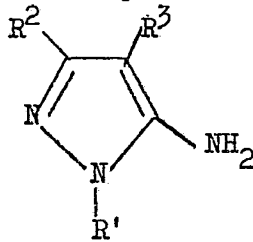


30 donde n es 4 ó 5, piridilo, isoquinolilo o
ftalaznilo, R₃ es hidrógeno, halógeno, al-
quilo inferior o arilo y R₄ es hidrógeno, acilo, amino, o

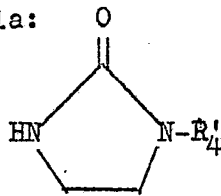
1 alquilo inferior y las sales de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptable de los mismos.

cuyo procedimiento comprende:

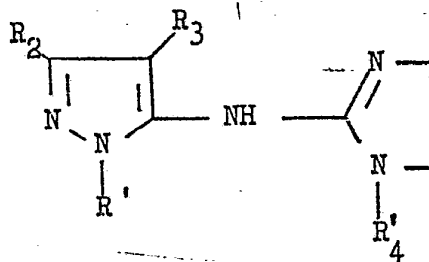
5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente, con un
compuesto de fórmula:



15 donde R₄' es R₄ excepto hidrógeno, para producir un compues-
to de fórmula:



25 b) opcionalmente hacer reaccionar el producto de la etapa
anterior con ácido clorhídrico en metanol.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₁ es halofenilo, R₂ es alquilo inferior, R₃ es hidrógeno y
R₄ es hidrógeno.

30 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
R₁ es fluorfenilo, R₂ es metilo y R₃ y R₄ son ambos hidró-

1

geno.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R_1 es fluorfenilo, R_2 , R_3 y R_4 son todos ellos hidrógeno.

5

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZO LILAMINO-2-IMIDAZOLINA.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 agosto 1.979
BERNARDO UNGRIA
P.D.

15

20

25

30