



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 854**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 5/10 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06114654 .4**

96 Fecha de presentación : **29.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1733714**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54

Título: **Composición para la tinción de fibras queratínicas, que comprenden un derivado diamino-N,N-dihidropirazolona, un agente de acoplamiento y un poliol.**

30

Prioridad: **31.05.2005 FR 05 51445**

73

Titular/es: **L'ORÉAL**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2010

72

Inventor/es: **Saunier, Jean-Baptiste**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2010

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 344 854 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para la tinción de fibras queratínicas, que comprenden un derivado diamino-N,N-dihidropirazolona, un agente de acoplamiento y un poliol.

5 La invención tiene por objeto una composición para la tinción de las fibras queratínicas, y en particular de las fibras queratínicas humanas tales como el cabello, que contiene al menos una base de oxidación del tipo diamino-N,N-dihidropirazolona o una de sus sales de adición, al menos un copulante y al menos un poliol C₄-C₃₀, así como el procedimiento de coloración que utiliza tal composición.

10 Es conocida la tinción de las fibras queratínicas, y en particular de las fibras queratínicas humanas tales como el cabello, con composiciones tintóreas que contienen precursores de colorantes de oxidación, en particular orto- o para-fenilendiaminas, orto- o para-amino-fenoles y compuestos heterocíclicos, tales como derivados de diaminopirazol, derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina, derivados de pirimidina, derivados de piridina, derivados de indol o derivados de indolina, generalmente llamados bases de oxidación. Los precursores de colorantes de oxidación, o bases de oxidación, son compuestos incoloros o débilmente coloreados que, asociados a productos oxidantes, pueden dar lugar por un proceso de condensación oxidativa a compuestos coloreados o colorantes. Se obtienen así coloraciones permanentes.

20 Se sabe igualmente que pueden hacer variar las tonalidades obtenidas con estas bases de oxidación asociándolas a copulantes o modificadores de coloración, siendo estos últimos seleccionados especialmente entre las meta-fenilendiaminas, los meta-aminofenoles, los meta-hidroxifenoles y determinados compuestos heterocíclicos.

La variedad de las moléculas puestas en juego a nivel de las bases de oxidación y de los copulantes permite la obtención de una rica gama de colores.

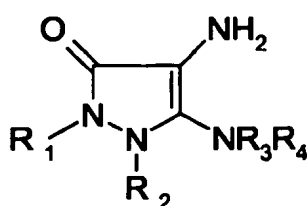
25 La utilización de bases de oxidación tales como los derivados de para-fenilendiamina y de para-aminofenol permite obtener una gama de colores bastante amplia a pH básico sin, no obstante, alcanzar tonalidades de buena cromaticidad confiriendo al mismo tiempo al cabello excelentes propiedades de intensidad de color, de variedad de tonalidades, de uniformidad del color y de tenacidad a los agentes exteriores.

30 La utilización de estas bases a pH neutro no permite alcanzar una gama de tonalidades variadas, en particular para las tonalidades calientes, tales como los rojos y los anaranjados.

35 El fin de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones de coloración de las fibras queratínicas que permitan obtener una coloración en tonalidades variadas, potente, cromática, estética, poco selectiva y que resista bien a las diversas agresiones que puede sufrir el cabello, tales como los champús, la luz, el sudor y las deformaciones permanentes.

La presente invención tiene, pues, por objeto una composición de coloración de las fibras queratínicas que contiene, en un medio apropiado:

40 • al menos una base de oxidación seleccionada entre un derivado de la diamino-N,N-dihidropirazolona de fórmula (I) o una de sus sales de adición:



(I)

55 donde:

R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan:

60 - un radical alquilo C₁-C₁₀, preferentemente C₁-C₆, lineal o ramificado, eventualmente sustituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo constituido por un radical OR₅, un radical NR₆R₇, un radical carboxi, un radical sulfónico, un radical carboxamido CONR₆R₇, un radical sulfonamido SO₂NR₆R₇, un heteroarilo o un arilo eventualmente sustituido por uno o más grupos alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil (C₁-C₂)amino;

65 - un radical arilo eventualmente sustituido por uno o más radicales alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

- un radical heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, eventualmente sustituido por uno o más radicales seleccionados entre un radical alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₂);

ES 2 344 854 T3

R₃ y R₄ pueden representar también un átomo de hidrógeno;

R₅, R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan:

5 - un átomo de hidrógeno;

- un radical alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, eventualmente sustituido por uno o más radicales seleccionados entre un radical hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, carboxamido CONR₈R₉, sulfonilo SO₂R₈, arilo eventualmente sustituido por un radical alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino o arilo eventualmente sustituido por un radical alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

10 R₆ y R₇, idénticos o diferentes, pueden representar también un radical carboxamido CONR₈R₉ o un radical sulfonilo SO₂R₈;

15 R₈ y R₉, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado eventualmente sustituido por uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C₁-C₂;

20 R₁ y R₂ por una parte, y R₃ y R₄ por otra, pueden formar con el o los átomos de nitrógeno a los que están unidos un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, eventualmente sustituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales amino, (di)alquil(C₁-C₄)amino, hidroxilo, carboxilo, carboxamido o alcoxi(C₁-C₂) y los radicales alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituidos por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxilo o sulfonilo;

25 R₃ y R₄ pueden también formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 ó 7 eslabones cuyos átomos de carbono pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno o de nitrógeno eventualmente sustituido;

- al menos un copulante; y

- al menos un poliol C₄-C₃₀.

30 La presente invención permite, en particular, obtener una coloración de las fibras queratínicas en tonalidades variadas, potente, estética, poco selectiva y que resiste bien a las diversas agresiones que puede sufrir el cabello, tales como los champús, la luz, el sudor y las deformaciones permanentes. Permite además obtener coloraciones intensas y variadas a pH neutro.

35 Otro objeto de la invención es un procedimiento de tinción de las fibras queratínicas que utiliza la composición de la presente invención, así como la utilización de esta composición para la tinción de las fibras queratínicas.

40 La invención tiene finalmente por objeto un kit de coloración que incluye, por una parte, una composición de coloración que contiene una base de oxidación de fórmula (I), un copulante y un poliol C₄-C₃₀, y por otra una composición que contiene un agente oxidante.

45 En el marco de la invención, se entiende por radical alquilo radicales alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ salvo indicación en contrario, preferiblemente C₁-C₆ y aún más preferiblemente C₁-C₄, tales como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

Más particularmente, en la fórmula (I), los radicales R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son seleccionados entre:

- un radical alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido por un radical hidroxilo, (C₁-C₂)alcoxi, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

- un radical fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, bencilo.

50 Preferentemente, los radicales R₁ y R₂, idénticos o no, son seleccionados entre un radical metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o fenilo.

55 Según otro modo de realización, los radicales R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 eslabones saturado o insaturado, eventualmente sustituido.

60 Preferentemente, los radicales R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de pirazolidina o piridazolidina, eventualmente sustituido por uno o más radicales alquilo C₁-C₄, hidroxilo, (C₁-C₂)alcoxi, carboxilo, carboxamido, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino.

Aún más ventajosamente, los radicales R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de pirazolidina o piridazolidina.

65 En lo que se refiere a los radicales R₃ y R₄, estos últimos, idénticos o diferentes, son más particularmente seleccionados entre un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, eventualmente sustituido por uno o más radicales hidroxilo, alcoxi(C₁-C₂), amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino; o un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o más radicales hidroxilo, amino o alcoxi(C₁-C₂).

ES 2 344 854 T3

Preferentemente, los radicales R₃ y R₄, idénticos o no, son seleccionados entre un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o 2-carboxietilo. Según un modo de realización particular, los radicales R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.

Según otro modo de realización, los radicales R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre los heterociclos pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina y homopiperazina, pudiendo dichos anillos estar substituidos por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquil(C₁-C₂) amino, carboxi, carboxamido o alquilo C₁-C₄ eventualmente substituido por uno o más radicales hidroxilo, amino o (di)alquilamino C₁-C₂.

Más particularmente, los radicales R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre la pirrolidina, la 2,5-dimetilpirrolidina, el ácido pirrolidino-2-carboxílico, el ácido 3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, el ácido 4-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, la 2,4-dicarboxipirrolidina, la 3-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina, la 2-carboxamidopirrolidina, la 3-hidroxi-2-carboxamidopirrolidina, la 2-(dietilcarboxamido)pirrolidina, la 2-hidroximetilpirrolidina, la 3,4-dihidroxi-2-hidroximetilpirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3,4-dihidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina, la 3-metil-aminopirrolidina, la 3-dimetilaminopirrolidina, la 4-amino-3-hidroxipirrolidina, la 3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)-aminopirrolidina, la piperidina, la 2,6-dimetilpiperidina, la 2-carboxipiperidina, la 2-carboxamidopiperidina, la 2-hidroximetilpiperidina, la 3-hidroxi-2-hidroximetilpiperidina, la 3-hidroxipiperidina, la 4-hidroxipiperidina, la 3-hidroximetilpiperidina, la homopiperidina, la 2-carboxihomopiperidina, la 2-carboxamidohomopiperidina, la homopiperazina, la N-metilhomopiperazina y la N-(2-hidroxietil)homopiperazina.

Preferentemente, los radicales R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre la pirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina, la 3-dimetilaminopirrolidina, el ácido pirrolidino-2-carboxílico, el ácido 3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, la piperidina, la hidroxipiperidina, la homopiperidina, el diazepán, la N-metilhomopiperazina y la N-β-hidroxietil-homopiperazina.

Según un modo de realización aún más preferido de la invención, los radicales R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 eslabones, tal como la pirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina y la 3-dimetilaminopirrolidina.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar eventualmente salificados por ácidos minerales fuertes, tales como, por ejemplo, HCl, HBr, HI, H₂SO₄ o H₃PO₄, o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, el ácido acético, láctico, tartárico, cítrico o succínico, bencenosulfónico, para-toluensulfónico, fórmico o metanosulfónico.

Pueden también estar en forma de solvatos, por ejemplo un hidrato o un solvato de alcohol lineal o ramificado, tal como el etanol o el isopropanol.

A modo de ejemplos de derivados de fórmula (I), se pueden citar los compuestos que se presentan a continuación o sus sales de adición:

4,5-diamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-metilamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-dimetilamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(2-hidroxietil)amino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(piperidin-1-il)-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4,5-diamino-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-metilamino-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-dimetilamino-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(2-hidroxietil)amino-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-amino-5-(piperidin-1-il)-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4,5-diamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4,5-diamino-1,2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4,5-diamino-1-etil-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

ES 2 344 854 T3

4,5-diamino-2-etil-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4,5-diamino-1-fenil-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
5 4,5-diamino-2-fenil-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4,5-diamino-1-(2-hidroxietyl)-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4,5-diamino-2-(2-hidroxietyl)-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
10 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-metilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-dimetilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
15 2-amino-3-etilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-isopropilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
20 2-amino-3-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-bis(2-hidroxietyl)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
25 2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo-[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-(3-hidroxietylpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2-amino-3-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo-[1,2-a]pirazol-1-ona,
30 2,3-diamino-6-hidroxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2,3-diamino-6-metil-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
2,3-diamino-6-dimetil-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
35 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona,
2,3-diamino-5,8-dihidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona,
40 4-amino-5-dimetilamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-etilamino-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-isopropilamino-1,2-dihidropirazol-3-ona,
45 4-amino-1,2-dietil-5-(2-hidroxietylamino)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-5-(2-dimetilaminoetylamino)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-5-[bis(2-hidroxietyl)amino]-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
50 4-amino-1,2-dietil-5-(3-imidazol-1-ilpropilamino)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-5-dimetilamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-etilamino-1,2-dihidropirazol-3-ona,
55 4-amino-1,2-dietil-5-isopropilamino-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-(2-hidroxietylamino)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-5-(2-dimetilaminoetylamino)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
60 4-amino-5-[bis(2-hidroxietyl)amino]-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-(3-imidazol-1-ilpropilamino)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
65 4-amino-1,2-dietil-5-(3-hidroxietylpirrolidin-1-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
4-amino-1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona,

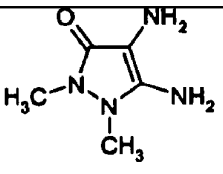
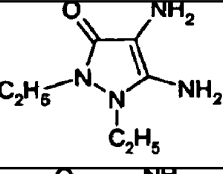
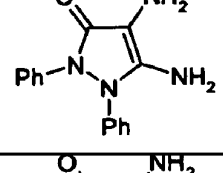
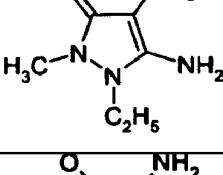
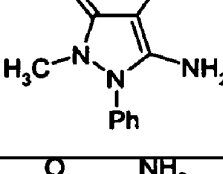
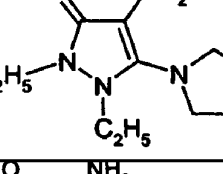
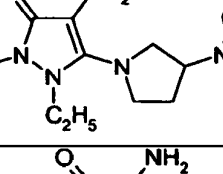
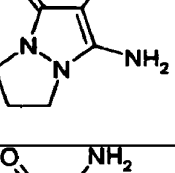
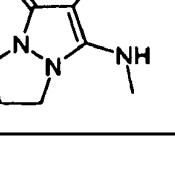
ES 2 344 854 T3

4-amino-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

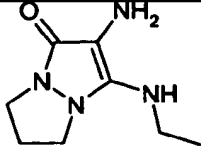
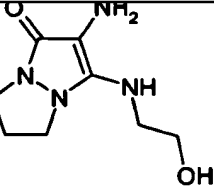
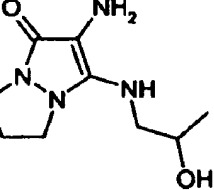
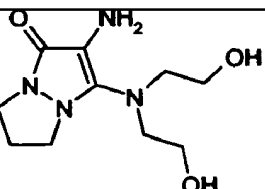
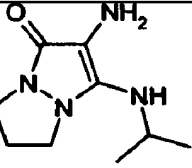
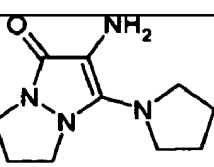
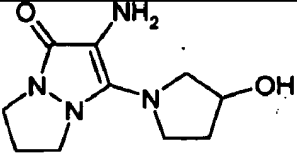
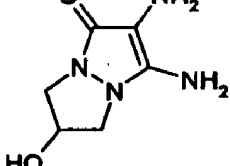
4-amino-1,2-dietil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolidin-3-ona y

2,3-diamino-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

algunos de los cuales están representados a continuación para ilustrar los nombres mediante estructuras químicas:

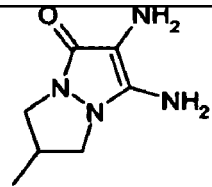
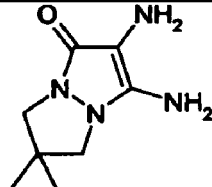
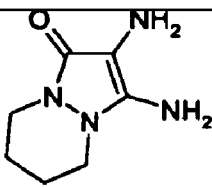
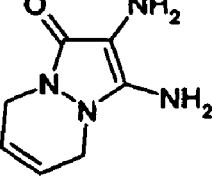
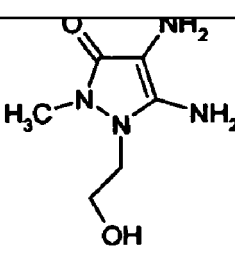
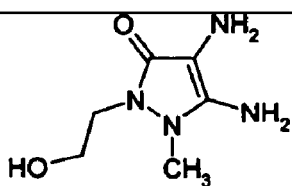
10		4,5-Diamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona
15		4,5-Diamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona
20		4,5-Diamino-1,2-difenil-1,2-dihidropirazol-3-ona
25		4,5-Diamino-1-etil-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona
30		4,5-Diamino-1-fenil-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona
35		4-Amino-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona
40		4-Amino-5-(3-dimetilaminopirroli-din-1-il)-1,2-dietil-1,2-dihidropi-razol-3-ona
45		2,3-Diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
50		2-Amino-3-metilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona

ES 2 344 854 T3

5		2-Amino-3-etilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
10		2-Amino-3-(2-hidroxietil)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
15		2-Amino-3-(2-hidroxipropil)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
20		2-Amino-3-bis(2-hidroxietil)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
25		2-Amino-3-isopropilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
30		2-Amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
35		2-Amino-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
40		2,3-Diamino-6-hidroxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
45		
50		
55		
60		

65

ES 2 344 854 T3

5		2,3-Diamino-6-metil-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
10		2,3-Diamino-6,6-dimetil-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
15		
20		2,3-Diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona
25		2,3-Diamino-5,8-dihidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona
30		
35		4,5-Diamino-1-(2-hidroxietil)-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona
40		
45		4,5-Diamino-2-(2-hidroxietil)-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona

Entre estos compuestos, los derivados de diamino-N,N-dihidropirazolona de fórmula (I) o sus sales de adición particularmente preferidos son los siguientes:

- 2,3-Diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
- 2-Amino-3-etilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
- 2-Amino-3-isopropilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
- 2-Amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
- 4,5-Diamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
- 4,5-Diamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,
- 4,5-Diamino-1,2-di(2-hidroxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona,
- 2-Amino-3-(2-hidroxietil)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

ES 2 344 854 T3

2-Amino-3-dimetilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

2,3-Diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona,

4-Amino-1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4-Amino-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona y

2,3-Diamino-6-hidroxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona.

La o las bases de oxidación de fórmula (I) están en general presentes cada una de ellas en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso aproximadamente del peso total de la composición tintórea, preferentemente entre el 0,005 y el 6%.

El o los copulantes útiles en el marco de la invención pueden ser seleccionados entre las meta-fenilendiaminas, los meta-aminofenoles, los meta-difenoles, los copulantes naftalénicos, los copulantes heterocíclicos y sus sales de adición.

A modo de ejemplos, se pueden citar el 2-metil-5-aminofenol, el 5-N-(β -hidroxietil)amino-2-metilfenol, el 6-cloro-2-metil-5-aminofenol, el 3-aminofenol, el 1,3-dihidroxibenceno, el 1,3-dihidroxi-2-metilbenceno, el 4-cloro-1,3-dihidroxibenceno, el 2,4-diamino-1-(β -hidroxietiloxi)benceno, el 2-amino-4-(β -hidroxietilamino)-1-metoxibenceno, el 1,3-diaminobenceno, el 1,3-bis(2,4-diaminofenoxi)propano, la 3-ureidoanilina, el 3-ureido-1-dimetilaminobenceno, el sesamol, el 1- β -hidroxietilamino-3,4-metilendioxbenceno, el α -naftol, el 2-metil-1-naftol, el 6-hidroxiindol, el 4-hidroxiindol, el 4-hidroxi-N-metilindol, la 2-amino-3-hidroxipiridina, la 6-hidroxibenzomorfolina, la 3,5-diamino-2,6-dimetoxipiridina, el 1-N-(β -hidroxietil)amino-3,4-metilendioxbenceno, el 2,6-bis(β -hidroxietilamino)tolueno y sus sales de adición con un ácido.

En la composición de la presente invención, el o los copulantes están en general presentes cada uno de ellos en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso aproximadamente del peso total de la composición tintórea, preferentemente entre el 0,005 y el 6%.

En el marco de la presente invención, se entiende por poliol un compuesto que lleva una cadena hidrocarbonada lineal, ramificada o cíclica, saturada o insaturada, portadora de al menos dos funciones hidroxilo. Dicha cadena y sus ramificaciones pueden estar interrumpidas por de 1 a 6 átomos de oxígeno. Dicha cadena y sus ramificaciones pueden igualmente llevar uno o más substituyentes distintos de los grupos hidroxilo, substituyentes seleccionados entre los grupos carboxi, amino, halógeno o arilo C₆-C₃₀.

A modo de ejemplos de poliol C₄-C₃₀, se pueden citar los dioles, ramificados o no ramificados, tales como el 1,4-butanodiol, el 1,5-pentanodiol, el 1,6-hexanodiol, el neopentilglicol (o el 2,3-dimetil-1,3-propanodiol), el 2,5-hexanodiol, el amilenglicol (o el 2,4-pentanodiol), el hexilenglicol (o el 2-metil-2,4-pentanodiol), el isoprenoglicol (o el 3-metil-1,3-butanodiol), el pinacol (o el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol), el 1-metoxi-2,4-butanodiol o el 4-metoxi-1,2-butanodiol; los trioles, ramificados o no ramificados, tales como el 1,2,4-butanotriol y el 1,2,6-hexanotriol; los polietilenglicoles con 4, 6 ó 7 unidades de etileno; y el dipropilenglicol.

Según un modo de realización particular de la invención, el o los polioles son C₄-C₁₅. Preferentemente, son seleccionados entre el hexilenglicol, el neopentilglicol y el isoprenoglicol.

El o los polioles están presentes en la composición según la presente invención en proporciones generalmente comprendidas entre el 0,1 y el 40% en peso, y aún más particularmente entre el 0,5 y el 20% en peso del peso total de la composición.

La composición tintórea de la invención puede contener otras bases de oxidación diferentes de las útiles en la presente invención y convencionalmente utilizadas para la tinción de fibras queratínicas.

La composición de la presente invención puede, por ejemplo, incluir bases de oxidación adicionales seleccionadas entre las para-fenilendiaminas, las bisfenilalquilendiaminas, los para-aminofenoles, los bis-para-aminofenoles, los orto-aminofenoles, las orto-fenilendiaminas, las bases heterocíclicas diferentes de los derivados de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente y sus sales de adición.

Entre las para-fenilendiaminas, se pueden citar a modo de ejemplo la para-fenilendiamina, la para-toluilendiamina, la 2-cloro-para-fenilendiamina, la 2,3-dimetil-para-fenilendiamina, la 2,6-dimetil-para-fenilendiamina, la 2,6-dietil-para-fenilendiamina, la 2,5-dimetil-para-fenilendiamina, la N,N-dimetil-para-fenilendiamina, la N,N-dietil-para-fenilendiamina, la N,N-dipropil-para-fenilendiamina, la 4-amino-N,N-dietil-3-metil-anilina, la N,N-bis(β -hidroxietil)-para-fenilendiamina, la 4-N,N-bis(β -hidroxietil)amino-2-metil-anilina, la 4-N,N-bis(β -hidroxietil)amino-2-cloroanilina, la 2- β -hidroxietil-para-fenilendiamina, la 2-fluoro-para-fenilendiamina, la 2-isopropil-para-fenilendiamina, la N-(β -hidroxipropil)-para-fenilendiamina, la 2-hidroximetil-para-fenilendiamina, la N,N-dimetil-3-metil-para-fenilendiamina, la N,N-(etil- β -hidroxietil)-parafenilendiamina, la N-(β,γ -dihidroxipropil)-para-fenilendiamina, la N-(4'-aminofenil)-

para-fenilendiamina, la N-fenil-para-fenilendiamina, la 2- β -hidroxietiloxi-para-fenilendiamina, la 2- β -acetilaminoetiloxi-parafenilendiamina, la N-(β -metoxietil)-para-fenilendiamina, la 4-aminofenilpirrolidina, la 2-tienil-para-fenilendiamina, el 2- β -hidroxietilamino-5-aminotolueno, la 3-hidroxi-1-(4'-aminofenil)pirrolidina y sus sales de adición con un ácido.

5 Entre las para-fenilendiaminas antes citadas, son particularmente preferidas la para-fenilendiamina, la para-tolulendiamina, la 2-isopropil-para-fenilendiamina, la 2- β -hidroxietil-para-fenilendiamina, la 2- β -hidroxietiloxi-para-fenilendiamina, la 2,6-dimetil-para-fenilendiamina, la 2,6-dietil-para-fenilendiamina, la 2,3-dimetil-para-fenilendiamina, la N,N-bis(β -hidroxietil)-para-fenilendiamina, la 2-cloro-para-fenilendiamina, la 2- β -acetilaminoetiloxi-para-fenilendiamina y sus sales de adición con un ácido.

10 Entre las bis-fenilalquilendiaminas, se pueden citar a modo de ejemplo el N,N'-bis(β -hidroxietil)-N,N'-bis(4'-aminofenil)-1,3-diaminopropanol, la N,N'-bis(β -hidroxietil)-N,N'-bis(4'-aminofenil)etilendiamina, la N,N'-bis(4-aminofenil)tetrametilendiamina, la N,N'-bis(β -hidroxietil)-N,N'-bis(4-aminofenil)tetrametilendiamina, la N,N'-bis(4-metilaminofenil)tetrametilendiamina, la N,N'-bis(etil)-N,N'-bis(4'-amino-3'-metilfenil)etilendiamina, el 1,8-bis(2,5-diaminofenoxi)-3,6-dioxaoctano y sus sales de adición con un ácido.

15 Entre los para-aminofenoles, se pueden citar a modo de ejemplo el para-aminofenol, el 4-amino-3-metilfenol, el 4-amino-3-fluorofenol, el 4-amino-3-hidroximetilfenol, el 4-amino-2-metilfenol, el 4-amino-2-hidroximetilfenol, el 4-amino-2-metoximetilfenol, el 4-amino-2-aminometilfenol, el 4-amino-2-(β -hidroxietilaminometil)-fenol, el 4-amino-2-fluorofenol y sus sales de adición con un ácido.

20 Entre los orto-aminofenoles, se pueden citar a modo de ejemplo el 2-aminofenol, el 2-amino-5-metilfenol, el 2-amino-6-metilfenol, el 5-acetamido-2-aminofenol y sus sales de adición con un ácido.

25 Entre las bases heterocíclicas, se pueden citar a modo de ejemplo los derivados piridínicos, los derivados pirimidínicos y los derivados pirazólicos.

30 Entre los derivados piridínicos, se pueden citar los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes GB 1.026.978 y GB 1.153.196, como la 2,5-diaminopiridina, la 2-(4-metoxifenil)amino-3-aminopiridina, la 2,3-diamino-6-metoxipiridina, la 2-(β -metoxietil)amino-3-amino-6-metoxipiridina, la 3,4-diaminopiridina y sus sales de adición con un ácido.

35 Otras bases de oxidación piridínicas útiles en la presente invención son las bases de oxidación 3-aminopirazolo[1,5-a]piridinas o sus sales de adición descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente FR 2.801.308. A modo de ejemplo, se pueden citar la pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, la 2-acetilaminopirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, la 2-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, el ácido 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico, la 2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, el (3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-il)metanol, el 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol, el 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-il)etanol, el (3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanol, la 3,6-diaminopirazolo[1,5-a]piridina, la 3,4-diaminopirazolo[1,5-a]piridina, la pirazolo[1,5-a]piridino-3,7-diamina, la 7-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, la pirazolo[1,5-a]piridino-3,5-diamina, la 5-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina, el 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-(2-hidroxietil)amino]etanol, el 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-(2-hidroxietil)amino]etanol, el 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-5-ol, el 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-4-ol, el 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-6-ol y el 3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-ol, así como sus sales de adición con un ácido o con una base.

40 Entre los derivados pirimidínicos, se pueden citar los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes DE 23 59 399, JP 88-169571, JP 05-63124 y EP 0.770.375 o en la solicitud de patente WO 96/15765, como la 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, la 4-hidroxi-2,5,6-triaminopirimidina, la 2-hidroxi-4,5,6-triaminopirimidina, la 2,4-dihidroxi-5,6-diaminopirimidina, la 2,5,6-triaminopirimidina y los derivados pirazolopirimidínicos, tales como los mencionados en la solicitud de patente FR-A-2.750.048 y entre los cuales se pueden citar la pirazolo[1,5-a]pirimidino-3,7-diamina, la 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidino-3,7-diamina, la pirazolo[1,5-a]pirimidino-3,5-diamina, la 2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidino-3,5-diamina, el 3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol, el 3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol, el 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)etanol, el 2-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)etanol, el 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-(2-hidroxietil)amino]etanol, el 2-[(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-(2-hidroxietil)amino]etanol, la 5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidino-3,7-diamina, la 2,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidino-3,7-diamina, la 2,5,N7,N7-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidino-3,7-diamina, la 3-amino-5-metil-7-imidazolilpropilaminopirazolo[1,5-a]pirimidina y sus sales de adición con un ácido y sus formas tautoméricas, cuando existe un equilibrio tautomérico.

50 Entre los derivados pirazólicos, se pueden citar los compuestos descritos en las patentes DE 38 43 892 y DE 41 33 957 y en las solicitudes de patente WO 94/08969, WO 94/08970, FR-A-2.733.749 y DE 195 43 988, como el 4,5-diamino-1-metilpirazol, el 4,5-diamino-1-(β -hidroxietil)pirazol, el 3,4-diaminopirazol, el 4,5-diamino-1-(4'-clorobencil)pirazol, el 4,5-diamino-1,3-dimetilpirazol, el 4,5-diamino-3-metil-1-fenilpirazol, el 4,5-diamino-1-metil-3-fenilpirazol, el 4-amino-1,3-dimetil-5-hidrazinopirazol, el 1-bencil-4,5-diamino-3-metilpirazol, el 4,5-diamino-3-terc-butil-1-metilpirazol, el 4,5-diamino-1-terc-butil-3-metilpirazol, el 4,5-diamino-1-(β -hidroxietil)-3-metilpirazol, el 4,5-diamino-1-etil-3-metilpirazol, el 4,5-diamino-1-etil-3-(4'-metoxifenil)pirazol, el 4,5-diamino-1-etil-3-hidroximetilpirazol, el 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-metilpirazol, el 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-isopropilpirazol, el 4,5-diamino-3-me-

ES 2 344 854 T3

til-1-isopropilpirazol, el 4-amino-5-(2'-aminoetil)amino-1,3-dimetilpirazol, el 3,4,5-triaminopirazol, el 1-metil-3,4,5-triaminopirazol, el 3,5-diamino-1-metil-4-metilaminopirazol, el 3,5-diamino-4-(β-hidroxietil)amino-1-metilpirazol y sus sales de adición con un ácido.

- 5 La o las bases de oxidación adicionales presentes en la composición de la invención están, en general, presentes cada una de ellas en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso aproximadamente del peso total de la composición tintórea, preferentemente entre el 0,005 y el 6%.

10 En general, las sales de adición de las bases de oxidación y de los copulantes utilizables en el marco de la invención son especialmente seleccionadas entre las sales de adición con un ácido, tales como los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los citratos, los succinatos, los tartratos, los lactatos, los tosilatos, los bencenosulfonatos, los fosfatos y los acetatos, y las sales de adición con una base, tal como la sosa, la potasa, el amoníaco, las aminas o las alcanolaminas.

- 15 La composición tintórea según la invención puede además contener uno o más colorantes directos, que pueden ser especialmente seleccionados entre los colorantes nitrados de la serie bencénica, los colorantes directos azoicos y los colorantes directos metínicos. Estos colorantes directos pueden ser de naturaleza no iónica, aniónica o catiónica.

20 El medio apropiado para la tinción, también llamado soporte de tinción, es un medio cosmético que generalmente contiene agua. Puede también contener al menos un solvente orgánico distinto de los polioles útiles en el marco de la invención. A modo de solvente orgánico, se pueden citar, por ejemplo, los alcoholes inferiores C₁-C₄, tales como el etanol y el isopropanol, y los alcoholes aromáticos, como el alcohol bencílico, y sus mezclas.

25 Los solventes distintos de los polioles de la invención están preferentemente presentes en proporciones preferentemente comprendidas entre el 1 y el 40% en peso aproximadamente con respecto al peso total de la composición tintórea, y aún más preferiblemente entre el 5 y el 30% en peso aproximadamente.

30 La composición tintórea según la invención puede igualmente contener diversos adyuvantes clásicamente utilizados en las composiciones para la tinción del cabello, tales como agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfotéricos, zwitteriónicos o sus mezclas, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfotéricos, zwitteriónicos o sus mezclas, agentes espesantes minerales u orgánicos, y en particular los espesantes asociativos poliméricos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos, agentes antioxidantes, agentes de penetración, agentes secuestrantes, perfumes, tampones, agentes dispersantes, agentes de acondicionamiento, tales como, por ejemplo, siliconas volátiles o no volátiles, modificadas o no modificadas, agentes filmógenos, ceramidas, agentes conservantes y agentes opacificantes.

Los adyuvantes anteriores están, en general, presentes en una cantidad comprendida para cada uno de ellos entre el 0,01 y el 20% en peso con respecto al peso de la composición tintórea.

- 40 Por supuesto, el experto en la técnica velará por seleccionar este o estos eventuales compuestos complementarios de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la composición de tinción de oxidación según la invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la o las adiciones contempladas.

45 El pH de la composición tintórea según la invención está generalmente comprendido entre 3 y 12 aproximadamente, y preferentemente entre 5 y 11 aproximadamente. Puede ser ajustado al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes habitualmente utilizados en tinción de las fibras queratínicas, o también con ayuda de sistemas tampón clásicos.

50 Entre los agentes acidificantes, se pueden citar, a modo de ejemplo, los ácidos minerales u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido ortofosfórico, el ácido sulfúrico, los ácidos carboxílicos, como el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido cítrico o el ácido láctico, y los ácidos sulfónicos.

55 Entre los agentes alcalinizantes, se pueden citar a modo de ejemplo el amoníaco, los carbonatos alcalinos, las alcanolaminas tales como las mono-, di- y trietanolaminas, así como sus derivados, los hidróxidos de sodio o de potasio y los compuestos de la fórmula (II) siguiente:



- 65 en la cual W es un resto de propileno eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o un radical alquilo C₁-C₄ y R_a, R_b, R_c y R_d, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄.

ES 2 344 854 T3

La composición tintórea según la invención puede presentarse bajo formas diversas, tales como en forma de líquidos, de cremas, de geles o en cualquier otra forma apropiada para realizar una tinción de las fibras queratínicas, y especialmente del cabello humano.

5 El procedimiento de la presente invención es un procedimiento en el cual se aplica sobre las fibras la composición según la presente invención tal como se ha definido anteriormente y se revela el color con ayuda de un agente oxidante. Se puede revelar el color a pH ácido, neutro o alcalino y se puede añadir el agente oxidante a la composición de la invención justo en el momento de su empleo o se puede utilizar a partir de una composición oxidante que lo contenga, aplicada simultánea o secuencialmente a la composición de la invención. Preferentemente, se revela esta coloración a
10 pH neutro.

Según un modo de realización particular, se mezcla la composición según la presente invención, preferentemente en el momento de su empleo, con una composición que contiene, en un medio apropiado para la tinción, al menos un agente oxidante, estando presente este agente oxidante en una cantidad suficiente para desarrollar una coloración. Se
15 aplica entonces la mezcla obtenida sobre las fibras queratínicas. Después de un tiempo de reposo de 3 a 50 minutos aproximadamente, preferentemente de 5 a 30 minutos aproximadamente, se aclaran las fibras queratínicas, se lavan con champú, se aclaran de nuevo y luego se secan.

Los agentes oxidantes clásicamente utilizados para la tinción de oxidación de las fibras queratínicas son, por
20 ejemplo, el peróxido de hidrógeno, el peróxido de urea, los bromatos de metales alcalinos, las persales tales como los perboratos y persulfatos, los perácidos y las enzimas oxidasas, entre las cuales se pueden citar las peroxidasas, las oxidorreductasas de 2 electrones tales como las uricasas y las oxigenasas de 4 electrones como las lacasas. El peróxido de hidrógeno resulta particularmente preferido.

25 La composición oxidante puede también contener diversos adyuvantes clásicamente utilizados en las composiciones para la tinción del cabello y tales como los definidos anteriormente.

El pH de la composición oxidante que contiene el agente oxidante es tal que, tras la mezcla con la composición tintórea, el pH de la composición resultante aplicada sobre las fibras queratínicas varía preferentemente entre 3 y 12
30 aproximadamente, y aún más preferiblemente entre 5 y 11. Puede ser ajustado al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes habitualmente utilizados en tinción de las fibras queratínicas y tales como los definidos anteriormente.

La composición lista para su empleo finalmente aplicada sobre las fibras queratínicas puede presentarse bajo formas
35 diversas, tales como en forma de líquidos, de cremas, de geles o en cualquier otra forma apropiada para realizar una tinción de las fibras queratínicas, y especialmente del cabello humano.

La invención tiene también por objeto un dispositivo de varios compartimentos o "kit" de tinción, en el cual un
40 primer compartimento contiene la composición tintórea de la presente invención antes definida a excepción del agente oxidante y un segundo compartimento contiene una composición oxidante. Este dispositivo puede estar equipado con un medio que permita administrar sobre el cabello la mezcla deseada, tal como los dispositivos descritos en la patente FR-2.586.913 a nombre de la solicitante.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización para la coloración de oxidación de las fibras
45 queratínicas, y en particular de las fibras queratínicas humanas tales como el cabello, de una composición tal como se ha definido anteriormente.

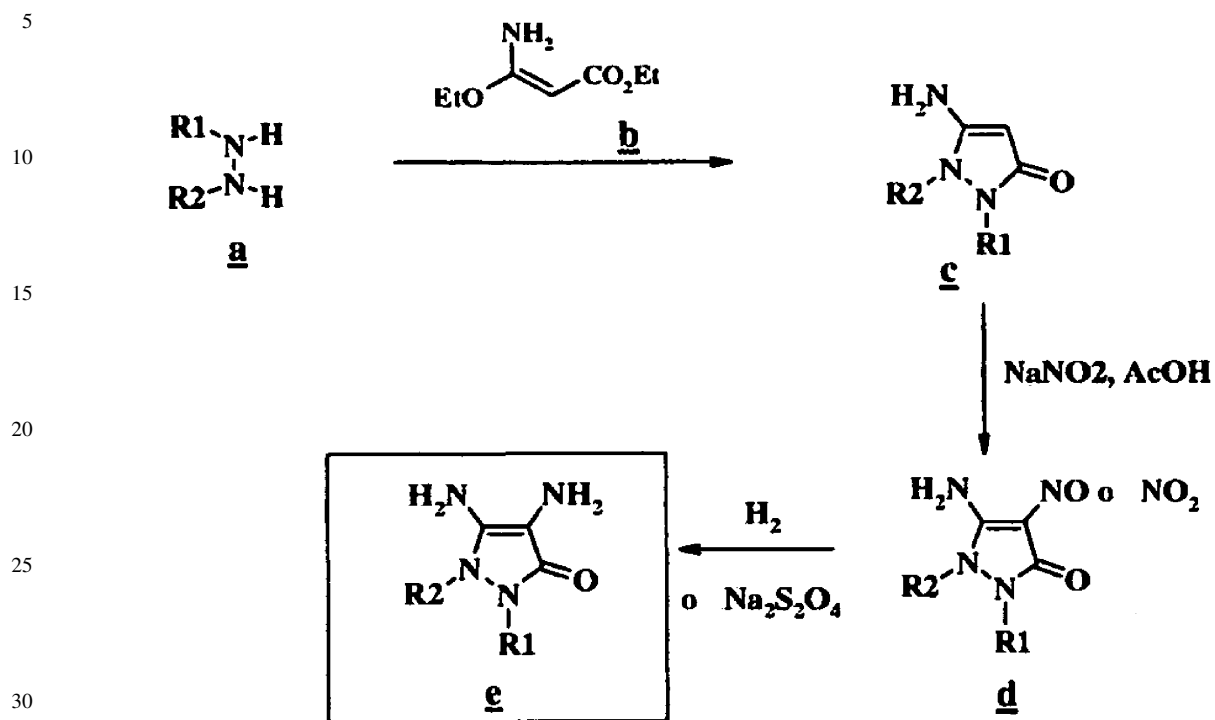
Los derivados de diamino-N,N-dihidropirazolona de fórmula (I) pueden ser obtenidos a partir de intermediarios y
de rutas de síntesis descritos en la literatura, y especialmente en las referencias siguientes: J. Het. Chem., 2001, 38(3),
50 613-616; Helvetica Chimica Acta, 1950, 33, 1183-1194; J. Org. Chem., 23, 2029 (1958); J. Am. Chem. Soc., 73, 3240 (1951); J. Am. Chem. Soc., 84, 590 (1962); Justus Liebig Ann. Chem., 686, 134 (1965); Tetrahedron. Lett., 31, 2859-2862 (1973); las patentes EE.UU. 4.128.425 y EE.UU. 2.841.584, y las referencias citadas.

Según estas referencias, los compuestos de fórmula (I) que tienen los radicales R_3 y R_4 iguales a átomos de
55 hidrógeno pueden ser obtenidos a partir de la ruta de síntesis representada en el esquema A siguiente:

60

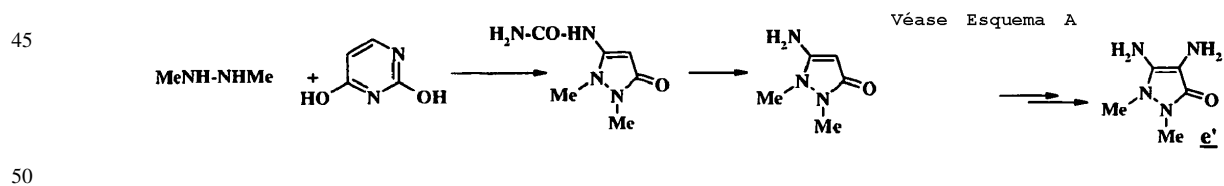
65

Esquema A



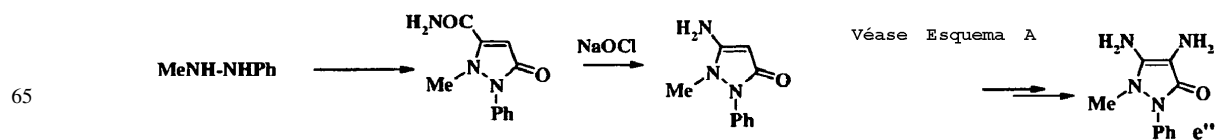
35 Los compuestos donde los radicales R_1 y R_2 representan simultáneamente un grupo metilo y los radicales R_3 y R_4 átomos de hidrógeno pueden ser obtenidos inspirándose en el método descrito en Justus Lieb. Ann. Chem., 686, 134 (1965) (esquema B):

Esquema B



55 Los compuestos donde el radical R_1 representa un grupo metilo, R_2 un radical fenilo y los radicales R_3 y R_4 átomos de hidrógeno pueden ser obtenidos inspirándose en el método descrito en J. Org. Chem., 23, 2029 (1958), o J. Am. Chem. Soc., 73, 3240 (1951) (esquema C):

Esquema C



ES 2 344 854 T3

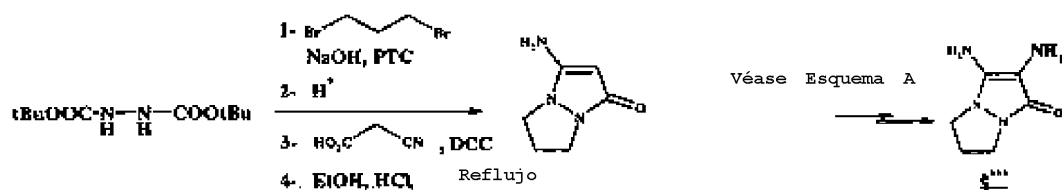
Los compuestos cuyos radicales R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo de 5 eslabones y cuyos radicales R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno pueden ser obtenidos inspirándose en el método descrito en J. Het. Chem., 2001, 38 (3), 613-616 (esquema D):

5

Esquema D

10

15



20

Según un procedimiento diferente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos según la síntesis ilustrada en el esquema E:

25

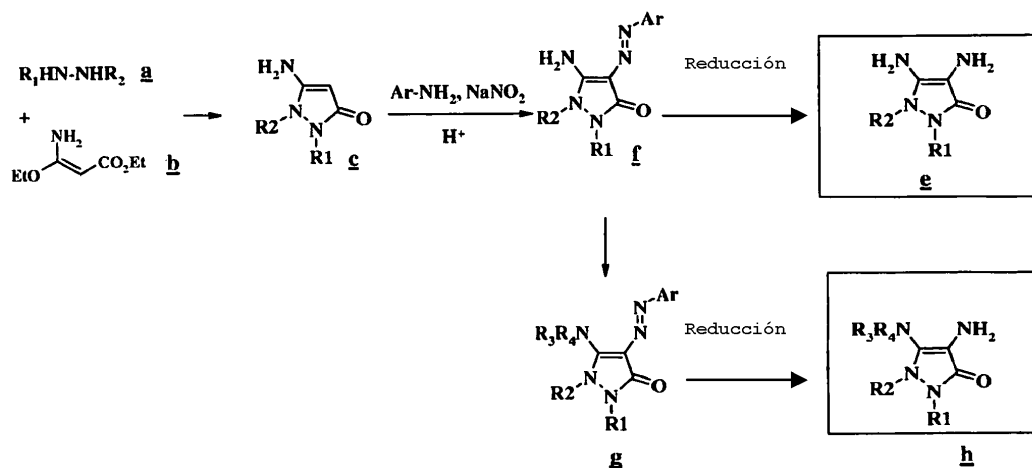
Esquema E

30

35

40

45



50

Según este procedimiento, se llevan a cabo las etapas siguientes:

a) etapa 1: se hace reaccionar un compuesto a

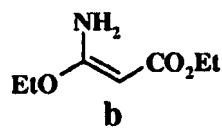
55



con un compuesto b:

60

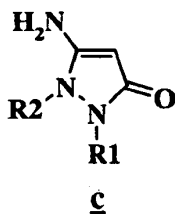
65



ES 2 344 854 T3

para obtener un compuesto 5-amino-1,2-dihidropirazol-3-ona c:

5

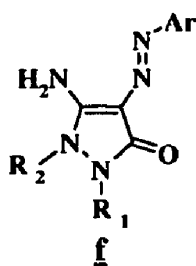


10

15

b) etapa 2: se hace reaccionar el derivado c así obtenido con una sal de arildiazonio (Ar-NH_2 , NaNO_2 , H^+) para obtener un compuesto azoico f:

20

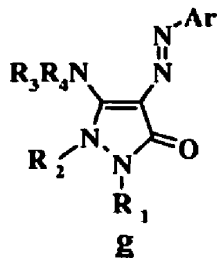


25

30

c) etapa 3: se efectúa eventualmente una etapa de funcionalización del grupo amina primaria del compuesto azoico resultante f para obtener un compuesto g siguiente:

35

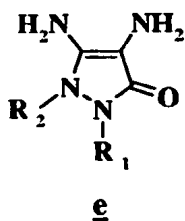


40

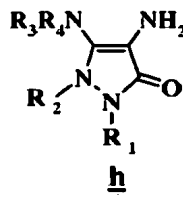
45

d) etapa 4: se efectúa una reacción de reducción del compuesto azoico f o g para obtener, respectivamente, un compuesto e o h aminado:

50



55



60

Se realiza la etapa eventual de funcionalización del grupo amina primaria en posición 5 en amina secundaria y terciaria NR_3R_4 para obtener los compuestos g según los métodos clásicos de síntesis orgánica (haluro de alquilo, O-sulfonato de alquilo, trialquilamonio de alquilo, aminación reductora, etc.; véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, 1985, J. March, Wiley Interscience).

65

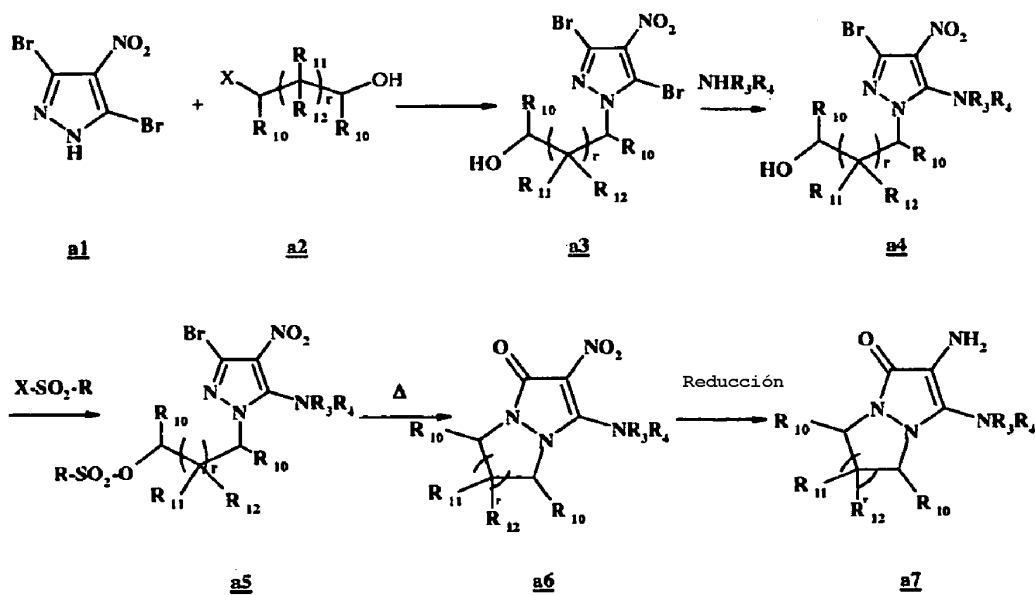
La reducción del grupo azoico da lugar a los compuestos e y h según la invención.

ES 2 344 854 T3

Se realiza la etapa de reducción de manera clásica, por ejemplo efectuando una reacción de hidrogenación por catálisis heterogénea en presencia de Pd/C, Pd(II)/C, Ni/Ra, etc., o también efectuando una reacción de reducción por un metal, por ejemplo por zinc, hierro, estaño, etc. (véase Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, J. March, 1985, Wiley Interscience, y Reduction in Organic Chemistry, M. Hudlicky, 1983, Ellis Horwood Series Chemical Science).

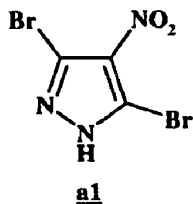
Según otro procedimiento, los derivados 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona y 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona son obtenidos según la síntesis ilustrada por el esquema F:

Esquema F

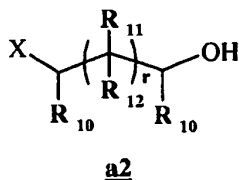


Según este procedimiento, se llevan a cabo las etapas siguientes:

a) etapa 1: se hace reaccionar un compuesto a1 siguiente:

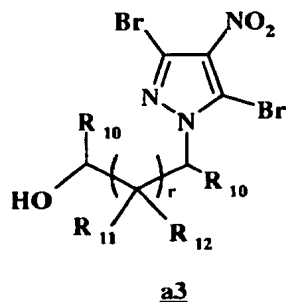


con un compuesto a2:



ES 2 344 854 T3

para obtener un compuesto a3:



donde:

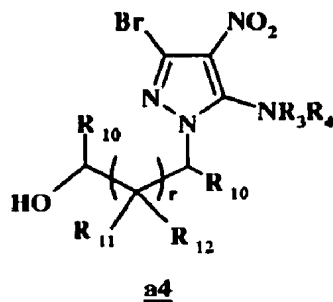
20 el radical R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un carboxi, un carboxamido o un radical alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxi o sulfonilo;

25 los radicales R_{11} y R_{12} representan independientemente unos de otros átomos de hidrógeno o de halógeno, radicales amino, (di)alquil(C_1-C_4)amino, hidroxilo, carboxi, carboxamido o alcoxi(C_1-C_2) o un radical alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxi o sulfonilo;

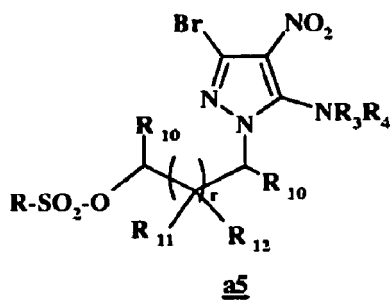
X representa un átomo de halógeno o un alquilsulfonato;

30 r es un número entero comprendido entre 1 y 3;

b) etapa 2: se hace reaccionar el compuesto a3 con una amina de fórmula NHR_3R_4 para obtener un compuesto a4:

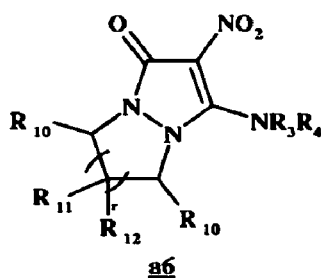


50 c) etapa 3: se hace reaccionar el compuesto a4 con al menos un haluro de alquilsulfonilo, de arilsulfonilo o de perfluoroalquilsulfonilo $R-O_2S-X_1$ (R representa un alquilo, un arilo o un perfluoroalquilo y X_1 representa un halógeno), en un solvente de punto de ebullición comprendido entre $60^\circ C$ y $190^\circ C$, para obtener un compuesto a5:

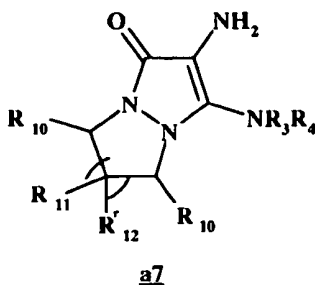


ES 2 344 854 T3

d) etapa 4: se calienta entonces el compuesto a5 en un solvente de punto de ebullición comprendido entre 60°C y 190°C para obtener un compuesto a6:



e) etapa 5: se reduce el compuesto a6 obtenido para obtener el compuesto a7 de la fórmula siguiente (III):



Fórmula (III)

35

Más particularmente, según este procedimiento, el 3,5-dibromo-4-nitropirazol a1, obtenido por ejemplo según el método descrito en DE 4.234.885, reacciona con el reactivo a2, preferentemente en un solvente de punto de ebullición comprendido entre 60°C y 190°C. A modo de ejemplo, se pueden citar el pentanol, la dimetilformamida o la N-metilpirrolidina. Más particularmente, se efectúa la reacción en presencia de una base orgánica o mineral, tal como, por ejemplo, el carbonato de sodio, el hidróxido de sodio, el acetato de sodio o la trietilamina. Se mantiene ventajosamente la temperatura del medio de reacción a entre 60°C y 160°C, preferentemente a entre 80°C y 120°C.

45 Se aísla preferentemente el 1-hidroalquil-3,5-dibromo-4-nitropirazol a3 por precipitación o cristalización tras adición de hielo al medio de reacción.

50 En la etapa 2, el derivado a3 reacciona con una amina NHR_3R_4 , preferentemente en un solvente de punto de ebullición comprendido entre 60°C y 190°C, tal como, por ejemplo, el butanol, el pentanol o la dimetilformamida. La temperatura está más particularmente comprendida entre 60°C y 160°C, preferentemente entre 80°C y 120°C. Tras consumirse los reactivos, se aísla el compuesto 5-amino-4-nitro-3-bromo-1-hidroalquilpirazol a4 por precipitación o cristalización con ayuda de agua.

55 Según la etapa 3, se obtiene el derivado a5 por reacción del alcohol a4 y de un haluro de de alquilsulfonilo, de arilsulfonilo o de perfluoroalquilsulfonilo. La reacción tiene preferentemente lugar en un solvente aprótico, tal como, por ejemplo, el tetrahydrofurano o el dioxano. La reacción tiene ventajosamente lugar a una temperatura comprendida entre -20°C y 60°C, preferentemente entre 0°C y 25°C. Además, esta etapa tiene lugar en presencia de una base orgánica o mineral, tal como, por ejemplo, el carbonato de potasio, la trietilamina o la N-metilmorfolina. Tras la desaparición de los reactivos, se aísla el compuesto a5 por precipitación o cristalización en agua.

60 Se disuelve o dispersa, en la etapa 4, el sulfonato a5 obtenido como resultado de la etapa 3 en un solvente de punto de ebullición comprendido entre 60°C y 190°C, preferentemente entre 90°C y 140°C. Se lleva entonces la temperatura del medio de reacción a entre 90°C y 140°C, preferentemente a entre 105°C y 125°C, hasta consumirse totalmente el sulfonato a5. Tras regresar a la temperatura ambiente, el compuesto perhidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona ($r = 1$), perhidropiridazino[1,2-a]pirazol-1-ona ($r = 2$) o perhidrodiazepino[1,2-a]pirazolona ($r = 3$) a6 cristaliza y se aísla por los métodos clásicos de síntesis orgánica.

65

ES 2 344 854 T3

Se obtiene el compuesto final a7 según la invención en una etapa 5 por reducción del derivado nitrado a6, siendo los métodos de reducción utilizados, por ejemplo, una hidrogenación por catálisis heterogénea en presencia de Pd/C, Pd (II)/C, Ni/Ra, etc., o también tales como una reacción de reducción por un metal, por ejemplo por zinc, hierro, estaño, etc. (véanse *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, J. March, 1985, Wiley Interscience, y *Reduction in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, 1983, Ellis Horwood Series Chemical Science).

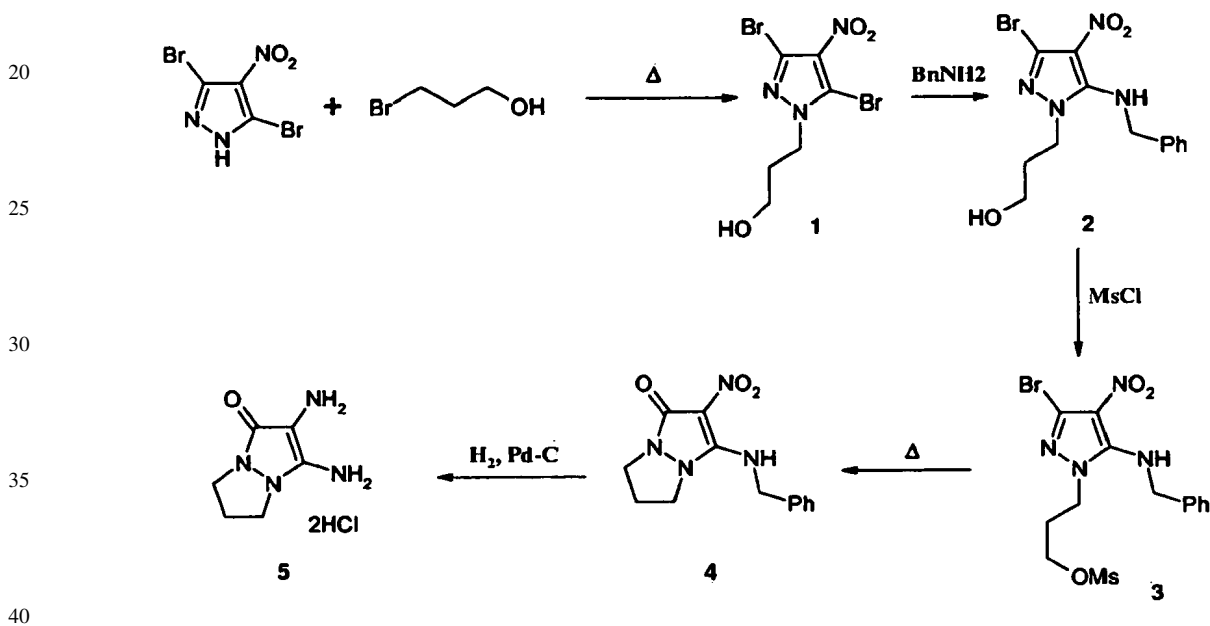
Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar la invención sin, no obstante, presentar un carácter limitativo.

10

Ejemplos

Ejemplo 1

15 *Síntesis del diclorhidrato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 5*



- Etapa 1

45 *Síntesis del 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 1*

En un matraz de tres bocas de 500 ml, se introducen 0,369 moles de acetato de sodio en una solución de 0,184 moles de dibromonitropirazol en 250 ml de N-metilpirrolidona y se lleva el medio de reacción a 80°C.

50 A esta temperatura, se añaden gota a gota 0,369 moles de 3-bromopropanol. Se mantiene esta temperatura durante 5 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte el medio sobre hielo con agitación.

55 Precipita el 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 1. Se escurre, se seca y se obtiene con un rendimiento del 75%.

La masa del compuesto esperado $C_6H_7Br_2N_3O_3$ es detectada por espectrometría de masas.

60 Los análisis de RMN (1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) guardan conformidad con la estructura esperada.

- Etapa 2

65 *Síntesis del 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 2*

En un matraz de tres bocas de 500 ml que contiene 150 ml de etanol, se dispersan 0,135 moles de 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 1, se calienta a 60°C y se añaden luego 0,825 moles de bencil-amina en 30 minutos.

ES 2 344 854 T3

Después de 6 horas a 60°C, se enfría el medio de reacción a temperatura ambiente.

Se precipita el 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 2 vertiendo el medio de reacción sobre 1 litro de hielo con agitación. Después de escurrir y de secar a vacío en presencia de P₂O₅, se aísla el compuesto 2 con un rendimiento del 90%.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

10 Análisis elemental:

Teórico: C43,96 H4,26 N15,77 O13,51 Br22,50.

Medido: C44,09 H4,22 N15,44 O14,37 Br21,50.

15

- Etapa 3

20 *Síntesis del metanosulfonato de 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 3*

En un matraz de tres bocas de 500 ml que contiene 200 ml de THF, se introducen con agitación 0,126 moles de 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 2 y 15,82 ml de trietilamina. Se enfría entonces la mezcla obtenida a 5°C y se vierten 0,126 moles de cloruro de mesilo en 45 minutos.

25 Se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 2 horas y se precipita luego el metanosulfonato de 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 3 vertiendo el medio de reacción sobre 800 ml de hielo.

30 Tras filtración, se lava el sólido abundantemente con agua y con éter diisopropílico. Se realiza el secado a vacío en presencia de P₂O₅. El rendimiento de esta etapa es del 94%.

La masa del compuesto esperado C₁₄H₁₇BrN₄O₅S es detectada por espectrometría de masas.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

35

Análisis elemental:

Teórico: C38,81 H3,96 N12,93 O18,46 S7,40 Br18,44.

40 Medido: C39,03 H3,91 N12,83 O18,52 S7,29 Br18,26.

- Etapa 4

45 *Síntesis de la 3-(bencilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 4*

En un matraz de tres bocas de 500 ml que contiene 300 ml de pentanol, se dispersa con agitación 0,1 mol de metanosulfonato de 3-[5-(bencilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 3 y se lleva el medio de reacción a 130°C durante 2 horas.

50

Después de enfriar a temperatura ambiente, se escurre el sólido formado sobre frita, se lava con éter diisopropílico y se seca a vacío en presencia de P₂O₅. Se obtiene la 3-(bencilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 4 con un rendimiento del 86%.

55 Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₆H₁₁N₄O es detectada por espectrometría de masas.

60

Análisis elemental:

Teórico: C56,72 H5,49 N20,36 O17,44.

65 Medido: C56,68 H5,13 N20,38 O17,69.

ES 2 344 854 T3

- Etapa 5

Síntesis del diclorhidrato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 5

5 En un autoclave de 1 litro que contiene 800 ml de etanol, se introducen 20 g de 3-(bencilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 4 y 4 g de paladio sobre carbón al 5%. Se realiza entonces la reducción bajo una presión de hidrógeno de 8 Bares y a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C (agitación comprendida entre 1.000 y 2.500 rpm).

10 Al cabo de 4 horas de reacción, ya no hay consumo de hidrógeno y se enfría el medio a 20°C.

Se elimina el catalizador bajo nitrógeno por filtración y se añade luego etanol clorhídrico al filtrado. Se escurre el producto cristalizado, se lava con éter diisopropílico y se seca luego a vacío en presencia de P₂O₅. Se obtiene el diclorhidrato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 5 con un rendimiento del 89%.

15 La masa del compuesto esperado es detectada por espectrometría de masas.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

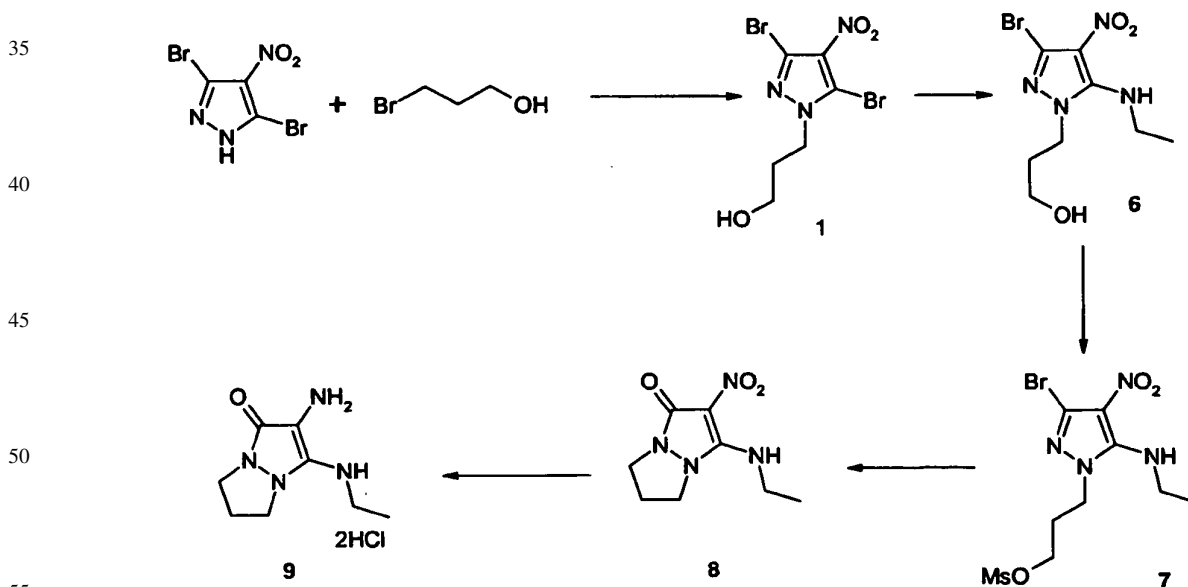
20 Análisis elemental:

Teórico: C31,73 H5,33 N24,67 O7,07 Cl31,22.

25 Medido: C31,45 H5,20 N24,62 O7,24 Cl30,86.

Ejemplo 2

30 Síntesis del diclorhidrato de 2-amino-3-(etilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 9



- Etapa 2

60 Síntesis del 3-[3-bromo-5-(etilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 6

65 En un matraz de tres bocas, con agitación, se introducen 15 mmoles de 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol en 30 ml de etanol. Se calienta el medio homogéneo a 75°C, se vierten luego 93 mmoles de etilamina gota a gota y se mantiene la agitación durante cuatro horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte el medio sobre hielo y precipita el 3-[3-bromo-5-(etilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 6.

ES 2 344 854 T3

Se escurre el sólido amarillo y se lava después abundantemente con agua y con éter diisopropílico. Se realiza el secado a vacío en presencia de P₂O₅. La masa recuperada es de 3,6 g.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₈H₁₃BrN₄O₃ es detectada por espectrometría de masas.

- Etapa 3

Síntesis del metanosulfonato de 3-[5-(etilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 7

En un matraz de tres bocas de 100 ml que contiene 30 ml de THF, con agitación, se introducen 11,2 mmoles de 3-[3-bromo-5-(etilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 6 y 1,6 ml de trietilamina. Se enfría la mezcla homogénea naranja obtenida a 0°C y se vierten 1,44 ml de cloruro de mesilo en 20 minutos.

Se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 2 horas y luego se precipita el metanosulfonato de 3-[5-(etilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 7 vertiendo el medio de reacción sobre 500 ml de hielo.

Se escurre el sólido amarillo y se lava después abundantemente con agua y con éter diisopropílico; se realiza el secado a vacío en presencia de P₂O₅. La masa recuperada es de 3,1 g.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₉H₁₅BrN₄O₅S es detectada por espectrometría de masas.

- Etapa 4

Síntesis de la 3-(etilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 8

En un matraz de tres bocas de 50 ml que contiene 20 ml de pentanol, se dispersan con agitación 8 mmoles de metanosulfonato de 3-[5-(etilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 7 y se lleva el medio de reacción a 130°C durante 2 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se escurre el sólido formado y se lava luego con éter diisopropílico.

Después de secar a vacío en presencia de P₂O₅, se obtienen 1,46 g de 3-(etilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 8.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado es detectada por espectrometría de masas.

- Etapa 5

Síntesis del diclorhidrato de 2-amino-3-(etilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 9

En un autoclave de 300 ml que contiene 200 ml de etanol, se introducen 1,45 g de 3-(etilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 8 y 300 mg de paladio sobre carbón al 5%. Se realiza la reducción bajo una presión de hidrógeno de 8 Bares a una temperatura de 60°C (agitación de 1700 rpm).

Al cabo de 2 horas de reacción, ya no hay consumo de hidrógeno y se enfría el medio a 20°C.

Se elimina el catalizador por filtración bajo nitrógeno y se diluye el filtrado con 100 ml de éter isopropílico clorhídrico.

Se evapora la solución de color amarillo claro a sequedad y luego se recoge el sólido con una mezcla etanol/éter isopropílico. El diclorhidrato de 2-amino-3-(etilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 9 precipita; se escurre y, después de secar a vacío en presencia de P₂O₅, se recuperan 1,18 g de diclorhidrato de 2-amino-3-(etilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo-[1,2-a]pirazol-1-ona 9.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₈H₁₄N₄O es detectada por espectrometría de masas.

Ejemplo 3

Diclorhidrato de 2-amino-3-(isopropilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 13

5

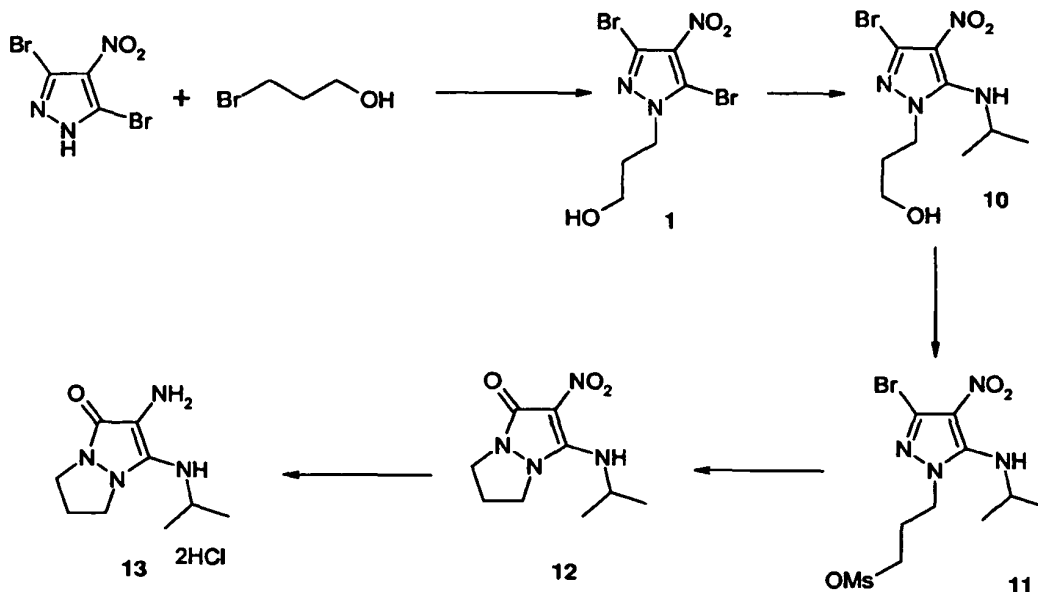
10

15

20

25

30



- Etapa 2

35

3-[3-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 10

En un matraz de tres bocas, con agitación, se introducen 15 mmoles de 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol en 30 ml de etanol. Se calienta el medio homogéneo a 75°C y se vierten luego 93 mmoles de isopropilamina gota a gota manteniendo la agitación durante cuatro horas.

40

Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte el medio sobre hielo y se neutraliza luego con ácido clorhídrico. Se extrae el 3-[3-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 10 con diclorometano.

45

Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y eliminar el solvente por evaporación a vacío, se obtienen 4,37 g de 3-[3-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 10.

Los análisis de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$ es detectada por espectrometría de masas.

50

- Etapa 3

55

Síntesis del metanosulfonato de 3-[5-(isopropilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 11

En un matraz de tres bocas de 50 ml que contiene 20 ml de THF, se introducen, con agitación, 13,7 mmoles de 3-[3-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol 10 y 1,94 ml de trietilamina. Se enfría la mezcla homogénea naranja así obtenida a 0°C y se vierten 1,76 ml de cloruro de mesilo en 20 minutos.

60

Se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 2 horas y se precipita luego el metanosulfonato de 3-[5-(etilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 11 vertiendo el medio de reacción sobre 500 ml de hielo.

Se escurre el sólido amarillo, se lava después abundantemente con agua y con éter de petróleo y se realiza el secado a vacío en presencia de P_2O_5 . La masa recuperada es de 4,2 g.

65

Los análisis de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado es detectada por espectrometría de masas.

ES 2 344 854 T3

- Etapa 4

Síntesis de la 3-(isopropilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 12

5 En un matraz de tres bocas de 50 ml, se dispersan, con agitación, 10 mmoles de metanosulfonato de 3-[5-(isopropilamino)-3-bromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il]propilo 11 en 20 ml de pentanol y se calienta a 130°C durante 2 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se escurre el sólido obtenido sobre fritada y se lava con éter diisopropílico.

10 Después de secar a vacío en presencia de P₂O₅, se obtienen 1,71 g de 3-(isopropilamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 12.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

15 La masa del compuesto esperado C₉H₁₄N₄O₃ es detectada por espectrometría de masas.

- Etapa 5

Síntesis del diclorhidrato de 2-amino-3-(isopropilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 13

20 En un autoclave de 300 ml que contiene 200 ml de etanol, se introducen 1,70 g de 3-(isopropilaminoamino)-2-nitro-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 12 y 300 mg de paladio sobre carbón al 5%. Se realiza la reducción bajo una temperatura de 60°C y bajo una presión de hidrógeno de 6 Bares (agitación de 2.000 rpm).

Al cabo de 2 horas de reacción, ya no hay consumo de hidrógeno y se enfría el medio a 20°C.

30 Se elimina el catalizador por filtración bajo nitrógeno tras enfriar a temperatura ambiente y se añade éter isopropílico clorhídrico.

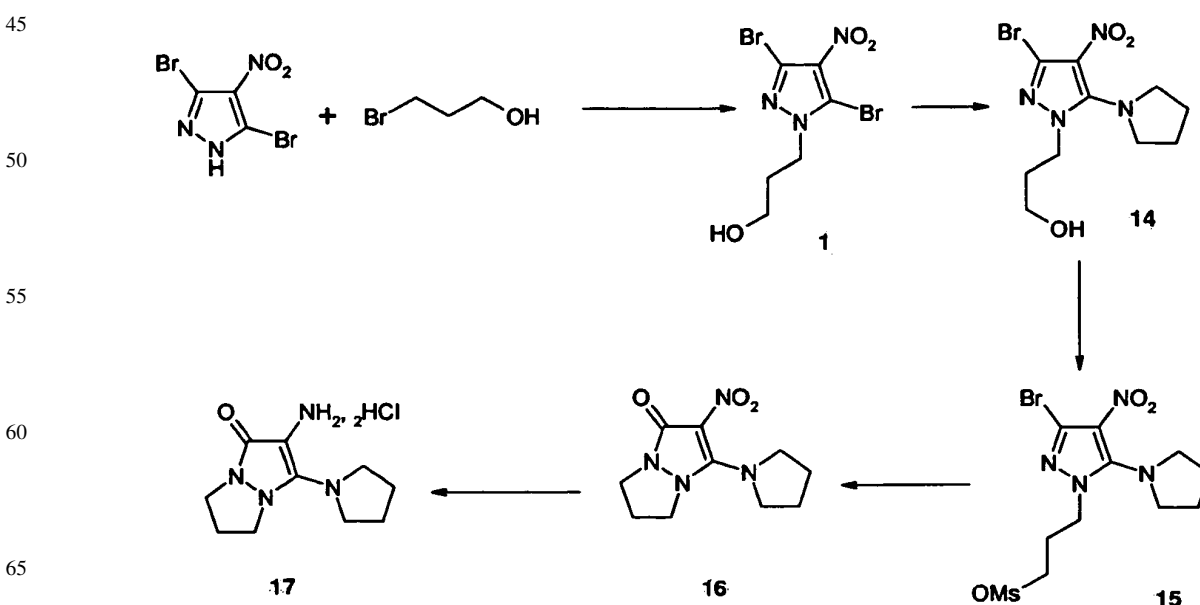
Se evapora la solución de color amarillo claro a sequedad, se recoge luego el sólido con 50 ml de éter diisopropílico saturado en ácido clorhídrico y se recupera el precipitado escurriendo. Después de secar a vacío en presencia de P₂O₅, se aíslan 1,5 g de diclorhidrato de 2-amino-3-(isopropilamino)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 13.

35 Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₉H₁₆N₄O es detectada por espectrometría de masas.

Ejemplo 4

Diclorhidrato de 2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 17



ES 2 344 854 T3

- Etapa 2

3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 14

5 En un matraz de tres bocas, con agitación, se introducen 15 mmoles de 3-(3,5-dibromo-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol en 20 ml de isopropanol. Se calienta el medio homogéneo a 75°C, se vierten después 90 mmoles de pirrolidina gota a gota y se mantiene la agitación durante dos horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte el medio sobre hielo y se neutraliza con ácido clorhídrico. Se extrae el 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 14 mediante diclorometano.

Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de destilar el solvente por evaporación a vacío, se obtienen 4,8 g de 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 14.

15 Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₁₀H₁₇BrN₄O es detectada por espectrometría de masas.

20 - Etapa 3

Síntesis del metanosulfonato de 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propilo 15

25 En un matraz de tres bocas de 100 ml que contiene 50 ml de THF, se introducen, con agitación, 30 mmoles de 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol 14 y 4,25 ml de trietilamina. Se enfría la mezcla homogénea naranja obtenida a 0°C y se vierten 2,32 ml de cloruro de mesilo en 20 minutos.

Se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 2 horas y luego se precipita el metanosulfonato de 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propilo 15 vertiendo el medio de reacción sobre hielo.

30

Se escurre el sólido y se seca después a vacío en presencia de P₂O₅. La masa recuperada es de 9,3 g.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

35 La masa del compuesto esperado C₁₁H₁₉BrN₄O₃S es detectada por espectrometría de masas.

- Etapa 4

Síntesis de la 2-nitro-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 16

40 En un matraz de tres bocas de 250 ml, se introducen, con agitación, 22,5 mmoles de metanosulfonato de 3-(3-bromo-4-nitro-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il)propilo 15 en 100 ml de pentanol. Se lleva el medio así obtenido a 130°C durante 2 horas.

45

Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrae la 2-nitro-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 16 con diclorometano.

50 Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de destilar el solvente a vacío, se obtienen 1,2 g de 2-nitro-3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 16.

Los análisis de RMN (¹H 400 MHz y ¹³C 100,61 MHz DMSO d₆) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado C₁₀H₁₄N₄O₃ es detectada por espectrometría de masas.

55

- Etapa 5

Síntesis del diclorhidrato de 2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 17

60

En un autoclave de 300 ml que contiene 200 ml de etanol, se introducen 1,1 g de 2-nitro-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 16 y 300 mg de paladio sobre carbón al 5%. Se realiza la reducción bajo una agitación de 2.000 rpm, bajo una temperatura de 60°C y bajo una presión de hidrógeno de 6 Bares.

65 Al cabo de 2 horas de reacción, ya no hay consumo de hidrógeno y se enfría el medio a 20°C.

Se elimina el catalizador por filtración bajo nitrógeno tras enfriar a temperatura ambiente y se añade éter isopropílico clorhídrico.

ES 2 344 854 T3

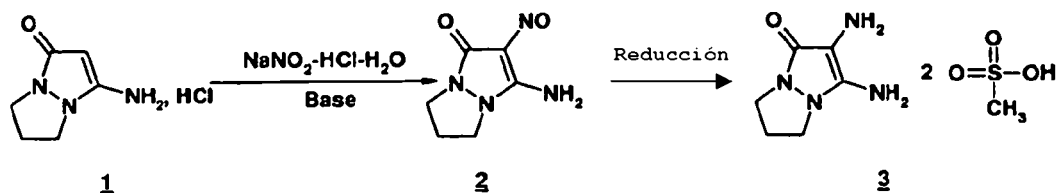
Se evapora la solución de color amarillo claro a sequedad, se recoge luego el sólido con 50 ml de éter diisopropílico saturado en ácido clorhídrico y se recupera el precipitado escurriendo. Después de secar a vacío en presencia de P_2O_5 , se obtienen 1,5 g de diclorhidrato de 2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 5 17.

Los análisis de RMN (1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) guardan conformidad con la estructura esperada.

La masa del compuesto esperado $C_{10}H_{16}N_4O$ es detectada por espectrometría de masas.

Ejemplo 5

Síntesis del dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona



Síntesis de la 3-amino-2-nitroso-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: 2

En un matraz de tres bocas de 500 ml, se disuelven, con agitación y a temperatura ambiente, 43 g (0,245 moles) de clorhidrato de 3-amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona en una mezcla de 180 ml de agua y 35 ml de ácido clorhídrico al 35%.

Se enfría a $0^\circ C$ y se añade gota a gota, en 30 minutos, una solución de 17,3 g de nitrito de sodio (0,25 moles) en 20 ml de agua. Se mantiene la temperatura del medio de reacción a entre 0 y $+5^\circ C$ durante todo el tiempo que dura la adición y durante una hora después de finalizar la adición.

Se lleva el medio de reacción a pH 8 por adición de sosa, con agitación, manteniendo la temperatura entre 0 y $5^\circ C$. La 3-amino-2-nitroso-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 2 precipita en forma de un sólido rojo anaranjado, que se filtra sobre vidrio fritado del n° 4, se vuelve pastoso en el mínimo de 2-propanol, se lava con éter diisopropílico y se seca a vacío en presencia de pentaóxido de fósforo. Se obtienen así 35 g de producto rojo anaranjado (rendimiento: 85%).

Los espectros de RMN (1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada 2.

Síntesis del dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: 3

En un autoclave de 1 litro, se introducen 33,6 g (0,2 moles) de 3-amino-2-nitroso-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 2, 500 ml de etanol y 6 g de paladio sobre carbón al 5% que contiene un 50% de agua.

Se purga el medio 3 veces con nitrógeno y luego 3 veces con hidrógeno y se lleva la temperatura de la mezcla a $40^\circ C$.

Se realiza la reducción en dos horas bajo una presión de 8 bares. Esta reducción es exotérmica y la temperatura alcanza por sí misma $70^\circ C$.

Se deja que la temperatura vuelva a descender a $50^\circ C$ y se filtra luego el catalizador sobre un filtro de prensa bajo una corriente de nitrógeno.

Se vierte el filtrado en una mezcla de 50 ml de etanol y 40 ml de ácido metanosulfónico, enfriando a $0^\circ C$. El dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona 3 cristaliza en forma de un sólido amarillo claro, que se escurre sobre vidrio fritado del n° 4, se lava con éter diisopropílico y luego con éter de petróleo y finalmente se seca a vacío en presencia de pentaóxido de fósforo. Se obtienen así 43 g de sólido amarillo claro (rendimiento: 65%).

ES 2 344 854 T3

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada 3.

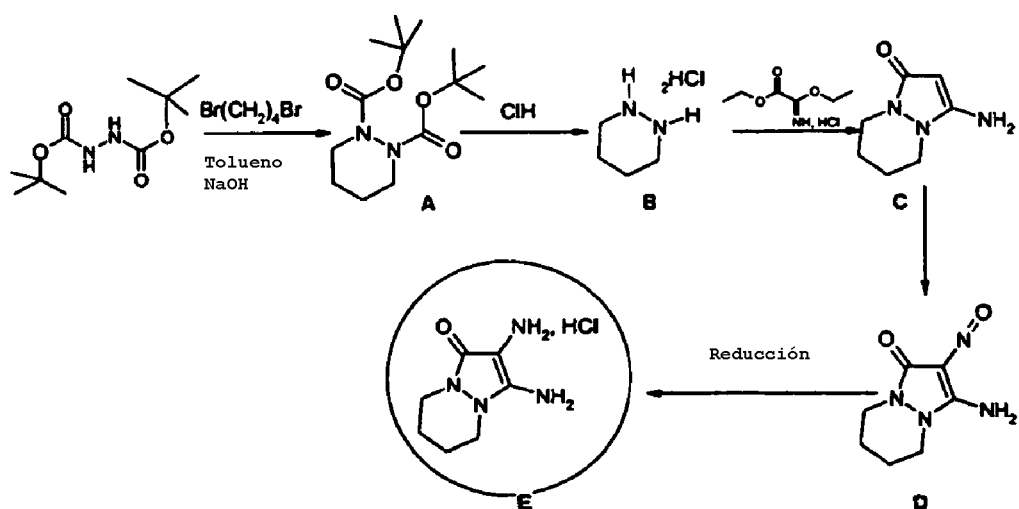
Análisis elemental:

Teórico: C27,74 H5,23 N16,17 O32,33 S18,51.

Medido: C27,16 H5,22 N15,63 O32,81 S18,64.

Ejemplo 6

Síntesis del clorhidrato de 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona



Síntesis del tetrahidropiridazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo: A

En un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un refrigerante, un termómetro y un embudo de adición, se introducen con agitación mecánica 50 ml de tolueno, 5 g (21,5 mmoles) de N,N'-di-terc-butoxicarbonilhidrazida, 680 mg de bromuro de tetraetilamonio y 25 ml de sosa al 50%.

Se calienta el medio heterogéneo a 100°C y luego se añade gota a gota en 15 minutos 1,4-dibromobutano.

Se calienta el medio de reacción a 100°C durante 3 días. Después de enfriar, se añaden 100 ml de acetato de etilo y se transfiere a un embudo de decantación. Se lava la fase orgánica con 4 veces 70 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, luego con 4 x 70 ml de agua y finalmente con 4 x 70 ml de agua salada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el solvente a vacío. Se obtiene así un aceite incoloro que cristaliza en un sólido blanco.

Se recupera una masa de 6,1 g (rendimiento: 99%).

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada A.

Síntesis del diclorhidrato de hexahidropiridazina: B

En un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un refrigerante y un termómetro, se introducen con agitación mecánica 5,9 g del compuesto A en 50 ml de mezcla 3/1 de dioxano y de ácido clorhídrico al 35%.

Se agita la solución incolora obtenida a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluye el medio de reacción con éter diisopropílico. Se evaporan los solventes a vacío. Se recoge el residuo pastoso obtenido con una mezcla éter/etanol. Tras filtración del sólido y secado a vacío, se obtienen 1,39 g de sólido blanco.

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada B.

ES 2 344 854 T3

Síntesis de la 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo-[1,2-a]piridazin-1-ona: C

En un matraz de tres bocas de 25 ml equipado con un refrigerante y un termómetro, se introducen con agitación mecánica 7,5 ml de etanol, 1,5 ml de trietilamina y 0,73 ml de ácido 3-amino-3-etoxiacrílico. Se añaden entonces 500 mg de diclorhidrato de hexahidropiridazina (compuesto B) y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente.

Se filtra el insoluble y se destila el solvente a vacío. Se recoge el sólido con el mínimo de agua, se filtra y se seca a vacío. Se obtienen así 0,9 g de polvo ligeramente amarillo.

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada C.

Síntesis de la 3-amino-2-nitroso-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona: D

En un matraz de tres bocas de 50 ml equipado con un refrigerante y un termómetro, se introducen con agitación mecánica 20 ml de ácido clorhídrico al 35% y 1 g de 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (compuesto C).

Se enfría a 0°C y se vierte una solución de 675 mg de nitrito de sodio en 5 ml de agua manteniendo esta temperatura.

El color de la mezcla de reacción vira del amarillo al naranja y comienza a formarse un precipitado.

En 30 minutos, la reacción finaliza y se filtra el sólido naranja sobre vidrio fritado del nº 4, se lava con agua y se seca después a vacío. El rendimiento es del 78,3%.

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada D.

Síntesis del clorhidrato de 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona: E

En un autoclave de 300 ml que contiene 250 ml de etanol, se introducen 1,3 g de 3-amino-2-nitroso-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (compuesto D) y 250 mg de paladio sobre carbón al 5%. Se realiza la reducción bajo una agitación de 2.000 rpm, a una temperatura de 60°C y bajo una presión de hidrógeno de 6 bares.

Al cabo de 2 horas de reacción, ya no hay consumo de hidrógeno y se enfría el medio a 20°C.

Se elimina el catalizador por filtración bajo nitrógeno tras enfriar a temperatura ambiente y se vierte la solución sobre 75 ml de dioxano clorhídrico.

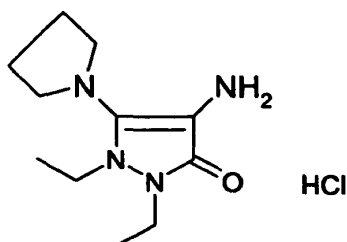
Se evapora la solución así obtenida hasta la obtención de un polvo ligeramente amarillo, que se recoge en éter diisopropílico.

Se recupera el sólido por filtración. Después de secar a vacío en presencia de pentaóxido de fósforo, se obtiene 1,1 g de diclorhidrato de 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona.

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz y ^{13}C 100,61 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada E.

Ejemplo 7

Síntesis del clorhidrato de 4-amino-1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona



ES 2 344 854 T3

Etapa 1

Síntesis de la 1,2-dietilpirazolidino-3,5-diona

- 5 En un matraz de tres bocas de 3.000 ml equipado con un termómetro y con agitación magnética, se introducen sucesivamente bajo atmósfera de nitrógeno 100 g de diclorhidrato de dietilhidrazina (0,63 moles) en 1.000 ml de diclorometano, 85,3 g de ácido malónico (0,82 moles, 1,3 eq.), 196 g de hidroxibenzotriazol (1,45 moles, 2,3 eq.) y 278 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCl, 1,45 moles, 2,3 eq.).
- 10 Se enfría luego el medio de reacción a entre 0°C y 5°C. Se le añaden entonces lentamente 407 g de N,N-diisopropiletilamina (3,14 moles, 520 ml, 5 eq.). Al finalizar la adición, se deja el medio de reacción que se ha vuelto homogéneo en agitación a temperatura ambiente. Después de una noche a temperatura ambiente, la reacción finaliza.
- 15 Se lava el medio de reacción con tres veces 600 ml de agua permutada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío, para obtener 46 g de producto bruto. Al ser soluble la pirazolidinodiona en medio acuoso, se concentra por lo tanto la fase acuosa a sequedad y se recoge luego con 800 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N. Se filtra el precipitado formado y se extrae la fase acuosa con tres veces 1.300 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío, para obtener 67,5 g de producto bruto.

Se obtiene así la 1,2-dietilpirazolidino-3,5-diona en forma de sólido amarillo, con un rendimiento del 40% (39,5 g).

25

Etapa 2

Síntesis de la 1,2-dietil-3-cloro-5-pirazolona

- 30 En un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un refrigerante y con agitación magnética, se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 30 g de 1,2 g de 1,2-dietilpirazolidino-3,5-diona (0,19 moles) en solución en 200 ml de tolueno y 35,8 ml de óxido de triclorofosfina (258,9 g, 0,38 moles, 2 eq.).

- 35 Se lleva el medio de reacción al reflujo del tolueno y se sigue la reacción por CCF (diclorometano/metanol 95/5). El medio de reacción, inicialmente en forma de pasta, se homogeneiza desde el reflujo y luego se vuelve bifásico.

- Después de una hora de reflujo, se hidroliza la reacción a 0°C por adición muy lenta de 100 ml de agua permutada. Tras decantación, se separa la fase del tolueno de la fase acuosa. Se lava la fase acuosa con 50 ml de tolueno y luego se lleva a pH 12 con 184 ml de una solución de sosa al 35%. Se observa la formación de un precipitado. Se lleva la fase acuosa a 100°C durante 10 minutos y se solubiliza el precipitado. El medio de reacción presenta entonces dos fases. La fase superior de coloración marrón se separa tras decantación en caliente. Se solubiliza esta fase superior con 200 ml de diclorometano, se lava con una vez 50 ml de agua permutada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío, para obtener 20,5 g de un aceite marrón.

45

Se forma un precipitado en la fase acuosa inferior durante el retorno a la temperatura ambiente. Tras filtración sobre frita, se aclara el precipitado con agua y se extrae el filtrado con tres veces 300 ml de diclorometano. Se seca la fase del diclorometano sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío, para obtener 5,5 g de cristales marrones.

50

Se juntan el aceite y los cristales marrones, se inyectan sobre sílice y se cromatografían en gel de sílice (40-60 μ m; 2.000 g) mediante un gradiente de elución:

55

1) Diclorometano 100 (13 litros)

2) Diclorometano/MeOH 99,5/0,5 (0,8 litros)

3) Diclorometano/MeOH 99/1 (8 litros) producto esperado + 15% impureza m = 6,6 g

60

4) Diclorometano/MeOH 98,5/1,5 (35 litros) producto esperado (14,7 g).

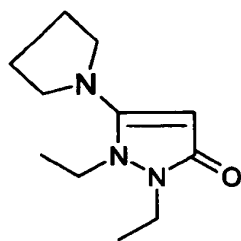
Se obtiene así la 1,2-dietil-3-cloro-5-pirazolona en forma de cristales amarillos, con un rendimiento del 44%.

65

ES 2 344 854 T3

Etapa 3

Síntesis de la 1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona



En un reactor de 2,5 ml del microondas Biotage Initiator, se introduce 1 g de 5-cloro-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona ($5,7 \cdot 10^{-4}$ moles), al que se añaden 2 ml de pirrolidina (4,2 eq.).

Condiciones operativas: microondas a potencia máxima $\theta = 120^\circ\text{C}$ durante 17 min.

Después de 17 minutos, la reacción finaliza (seguida por CCF, eluyente: 90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

Se añaden entonces 5 ml de agua desmineralizada al medio de reacción y se transfiere luego el conjunto a un embudo de decantación. Se extrae la fase acuosa con cuatro veces 10 ml de diclorometano. Se juntan luego las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtran y se evaporan a sequedad. Se obtienen 1,2 gramos de un aceite marrón anaranjado, con un rendimiento del 100%.

RMN (^1H 400 MHz $\text{DMSO } d_6$):

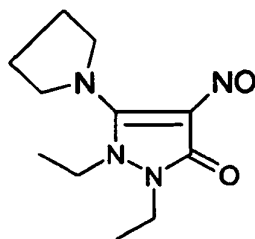
0,81 (1t, 3H), 0,89 (1t, 3H), 1,88 (1m, 1H), 3,22 (1m, 4H), 3,4 (1m, 4H), 4,4 (1s, 1H).

Masas: Análisis realizado en OpenLynx (FIA/MS).

La masa principalmente detectada concuerda con la estructura esperada: $M = 20$.

Etapa 4

Síntesis de la 1,2-dietil-4-nitroso-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



En un matraz de tres bocas de 25 ml completamente equipado, se introducen 1,2 g de 1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona, que se solubiliza en una mezcla compuesta por 0,84 ml de ácido clorhídrico al 37% y por 4 ml de agua desmineralizada. Se enfría el medio de reacción a entre 0°C y 5°C con ayuda de un baño de agua helada.

Se añade entonces gota a gota una solución compuesta por 400 mg de nitrito de sodio ($5,7 \cdot 10^{-4}$ moles) solubilizados en 0,6 ml de agua desmineralizada.

El medio de reacción vira instantáneamente al rojo intenso desde la adición de la primera gota de la mezcla anterior.

Después de una hora, la reacción finaliza.

Se ajusta el pH a aproximadamente 7-8 con una solución de sosa al 30% y se transfiere luego el medio de reacción a un embudo de decantación. Se extrae la fase acuosa con 4 veces 10 ml de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan luego a sequedad. Se obtienen 1,2 gramos de un polvo azul turquesa, con un rendimiento del 89,6%.

ES 2 344 854 T3

Los espectros de RMN (^1H 400 MHz DMSO d_6) y de masas guardan conformidad con la estructura esperada.

RMN (^1H 400 MHz DMSO d_6):

5 0,94 (1t, 3H), 1 (1t, 3H), 2,05 (1m, 4H), 3,51 (1c, 4H), 3,76 (1c, 4H), 3,94 (1m, 4H).

Análisis realizado en OpenLynx (FIA/MS).

10 La masa principalmente detectada concuerda con la estructura esperada. $M = 238$.

Etapa 5

15 *Síntesis del clorhidrato de 4-amino-1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona*

En un matraz de tres bocas de 500 ml completamente equipado, se introducen 4 gramos de zinc en polvo (0,06 moles) en 300 ml de etanol absoluto, a los cuales se añade 1 ml de ácido acético.

20 Se calienta el medio de reacción a 40°C y se introducen luego 1,15 g ($4,8 \cdot 10^{-3}$ moles) de 1,2-dietil-4-nitroso-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona por pequeñas espátulas. Se introducen finalmente 4 ml de ácido acético ml a ml y se lleva el medio a reflujo. El medio es totalmente soluble e incoloro. Después de 30 minutos, la reacción finaliza por CCF según el eluyente acetato de etilo/MeOH 90/10.

25 Se enfría el medio de reacción y se filtra después sobre fritada que contiene un lecho de celita 545. Se filtran las aguas madre en un matraz que contiene 2,5 ml de isopropanol clorhídrico 5 N enfriado. Se evapora entonces la totalidad a sequedad. El producto obtenido es un polvo rosa que guarda conformidad por RMN y Masas.

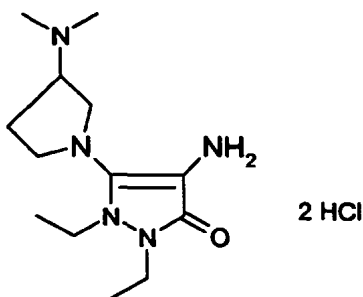
RMN (^1H 400 MHz DMSO d_6):

30 0,79 (1t, 3H), 0,96 (1t, 3H), 1,87 (1m, 4H), 3,49 (1c, 2H), 3,59 (1m, 6H).

Análisis FIA/MS realizado mediante OpenLynx.

35 Se detectan principalmente los iones cuasimoleculares $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ y $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ de la base esperada $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$.

Reproduciendo las etapas anteriores con los reactivos apropiados, se puede obtener el clorhidrato de 4-amino-5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-dietil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona.



55 Ejemplos de tinción

Ejemplo 1

Se preparó la composición 1 siguiente:

60

Mezcla de alcoholes lineales C_{18} a C_{24}

[$\text{C}_{18}/\text{C}_{20}/\text{C}_{22}/\text{C}_{24}$: 7/58/30/6, contenido en

65

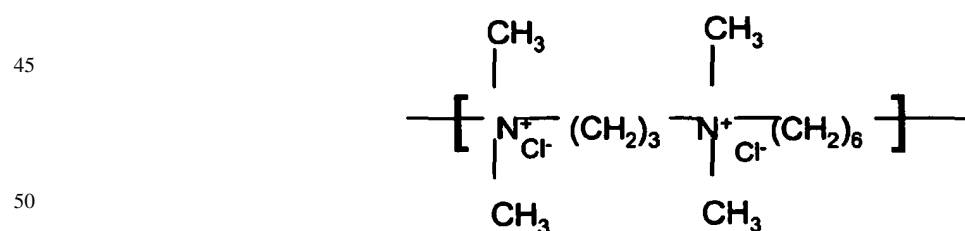
alcoholes > 95%]

3 g

Mezcla de alcoholes lineales C_{18} a C_{24}

ES 2 344 854 T3

	[C ₁₈ /C ₂₀ /C ₂₂ /C ₂₄ : 7/58/30/6, contenido en alcoholes > 95%] oxietilenados (30 OE)	1 g
5	Alcohol estearílico oxietilenado (2 OE)	4,5 g
	Ácido estearílico oxietilenado (21 OE)	1,75 g
	Ácido poliacrílico entrecruzado:	
10	Carbopol 980, comercializado por la sociedad GOODRICH	0,6 g
	Ácido oleico	2,6 g
15	Aculyn 22, vendido por ROHM & HAAS	1,4 g M.A.
	Monoisopropanolamida de ácidos de copra	3 g
	Polímero catiónico*	4 g M.A.
20	Hexilenglicol	6 g
	Metabisulfito de sodio	0,71 g
	EDTA	0,2 g
25	Terc-butilhidroquinona	0,3 g
	2,3-Diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo-	
30	[1,2-a]pirazol-1-ona, HCl	2,27 g
	5-Amino-6-cloro-o-cresol	1,58 g
	Monoetanolamina	1 g
35	Amoníaco al 20% de NH ₃	11 g
	Perfume	c.s.
	Agua desmineralizada	c.s.p 100 g
40	* Polímero catiónico constituido por el encadenamiento de unidades:	



Modo de aplicación

55 En el momento de su empleo, se mezcla la composición 1 con 1,5 veces su volumen de solución de peróxido de hidrógeno de 25 volúmenes cuyo pH es igual a 3. Se obtiene un pH final de 9,8.

60 Se aplica la mezcla obtenida sobre mechones de cabellos grises con un 90% de blancos naturales a razón de 30 g de mezcla por 3 g de cabellos. Después de 30 minutos de reposo a temperatura ambiente, se aclaran los mechones, se lavan con un champú estándar, se aclaran de nuevo y se secan luego.

Se evalúa la coloración capilar visualmente.

	Altura de tono	Reflejo
Composición 1	Rubio obscuro	Cobrizo intenso

ES 2 344 854 T3

Ejemplo 2

Se preparó la composición 2 siguiente:

5	Mezcla de alcoholes lineales C ₁₈ a C ₂₄ [C ₁₈ /C ₂₀ /C ₂₂ /C ₂₄ : 7/58/30/6, contenido en	
10	alcoholes > 95%]	3 g
	Mezcla de alcoholes lineales C ₁₈ a C ₂₄ [C ₁₈ /C ₂₀ /C ₂₂ /C ₂₄ : 7/58/30/6, contenido en	
15	alcoholes > 95%] oxietilenados (30 OE)	1 g
	Alcohol estearílico oxietilenado (2 OE)	4,5 g
20	Ácido estearílico oxietilenado (21 OE)	1,75 g
	Ácido poliacrílico entrecruzado: Carbopol 980, comercializado por la	
25	sociedad GOODRICH	0,6 g
	Ácido oleico	2,6 g
	Aculyn 22, vendido por ROHM & HAAS	1,4 g M.A.
30	Monoisopropanolamida de ácidos de copra	3 g
	Polímero catiónico*	4 g M.A.
	Neopentilglicol	6 g
35	Metabisulfito de sodio	0,71 g
	EDTA	0,2 g
	Terc-butilhidroquinona	0,3 g
40	2,3-Diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo- [1,2-a]pirazol-1-ona, HCl	1,82 g
	Diclorhidrato de 2,4-diaminofenoxietanol	1,93 g
45	Monoetanolamina	1 g
	Amoníaco al 20% de NH ₃	11 g
50	Perfume	c.s.
	Agua desmineralizada	c.s.p 100 g

55 * Ídem ejemplo 1

60 *Modo de aplicación*

En el momento de su empleo, se mezcla la composición 2 con 1,5 veces su volumen de solución de peróxido de hidrógeno de 25 volúmenes cuyo pH es igual a 3. Se obtiene un pH final de 9,8.

65 Se aplica la mezcla obtenida sobre mechones de cabellos grises con un 90% de blancos naturales a razón de 30 g de mezcla por 3 g de cabellos. Después de 30 minutos de reposo a temperatura ambiente, se aclaran los mechones, se lavan con un champú estándar, se aclaran de nuevo y se secan luego.

ES 2 344 854 T3

Se evalúa la coloración capilar visualmente.

	Altura de tono	Reflejo
Composición 2	Castaño claro	Rojo caoba cobrizo

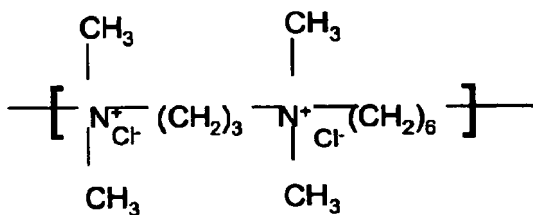
10 Ejemplo 3

Se preparó la composición 3 siguiente:

15	Mezcla de alcoholes lineales C ₁₈ a C ₂₄ [C ₁₈ /C ₂₀ /C ₂₂ /C ₂₄ : 7/58/30/6, contenido en alcoholes > 95%]	3 g
20	Mezcla de alcoholes lineales C ₁₈ a C ₂₄ [C ₁₈ /C ₂₀ /C ₂₂ /C ₂₄ : 7/58/30/6, contenido en alcoholes > 95%] oxietilenados (30 OE)	1 g
25	Alcohol estearílico oxietilenado (2 OE)	4,5 g
	Ácido estearílico oxietilenado (21 OE)	1,75 g
30	Ácido poliacrílico entrecruzado: Carbopol 980, comercializado por la sociedad GOODRICH	0,6 g
35	Ácido oleico	2,6 g
	Aculyn 22, vendido por ROHM & HAAS	1,4 g M.A.
	Monoisopropanolamida de ácidos de copra	3 g
40	Polímero catiónico*	4 g M.A.
	Hexilenglicol	6 g
	Metabisulfito de sodio	0,71 g
45	EDTA	0,2 g
	Terc-butilhidroquinona	0,3 g
50	2,3-Diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo- [1,2-a]pirazol-1-ona, HCl	1,39 g
	5-Amino-6-cloro-o-cresol	0,63 g
55	Monoetanolamina	1 g
	Ácido cítrico	0,15 g
	Perfume	c.s.
60	Agua desmineralizada	c.s.p 100 g

* Polímero catiónico constituido por el encadenamiento de unidades:

ES 2 344 854 T3



Modo de aplicación

En el momento de su empleo, se mezcla la composición 3 con 1,5 veces su volumen de solución de peróxido de hidrógeno de 25 volúmenes cuyo pH es igual a 3. Se obtiene un pH final de 6,85.

Se aplica la mezcla obtenida sobre mechones de cabellos grises con un 90% de blancos naturales a razón de 30 g de mezcla por 3 g de cabellos. Después de 30 minutos de reposo a temperatura ambiente, se aclaran los mechones, se lavan con un champú estándar, se aclaran de nuevo y se secan luego.

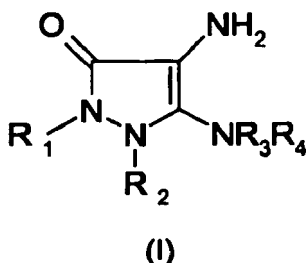
Se evalúa la coloración capilar visualmente.

	Altura de tono	Reflejo
Composición 3	Rubio claro	Cobrizo dorado

REIVINDICACIONES

1. Composición de coloración de las fibras queratínicas que contiene, en un medio apropiado:

- al menos una base de oxidación seleccionada entre un derivado de la diamino-N,N-dihidropirazolona de fórmula (I) o una de sus sales de adición:



donde:

R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan:

- un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, eventualmente substituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo constituido por un radical OR₅, un radical NR₆R₇, un radical carboxi, un radical sulfónico, un radical carboxamido CONR₆R₇, un radical sulfonamido SO₂NR₆R₇, un heteroarilo o un arilo eventualmente substituido por uno o más grupos alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

- un radical arilo eventualmente substituido por uno o más radicales alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

- un radical heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, eventualmente substituido por uno o más radicales seleccionados entre un radical alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₂);

R₃ y R₄ pueden representar también un átomo de hidrógeno;

R₅, R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno;

- un radical alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, eventualmente substituido por uno o más radicales seleccionados entre un radical hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, carboxamido CONR₈R₉, sulfonilo SO₂R₈, arilo eventualmente substituido por un radical alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino o arilo eventualmente substituido por un radical alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino;

R₆ y R₇, idénticos o diferentes, pueden representar también un radical carboxamido CONR₈R₉ o un radical sulfonilo SO₂R₈;

R₈ y R₉, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado eventualmente substituido por uno o más radicales hidroxilo o alcoxi C₁-C₂;

R₁ y R₂ por una parte, y R₃ y R₄ por otra, pueden formar con el o los átomos de nitrógeno a los que están unidos un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, eventualmente substituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales amino, (di)alquil(C₁-C₄)amino, hidroxilo, carboxi, carboxamido o alcoxi(C₁-C₂) y los radicales alquilo C₁-C₄ eventualmente substituidos por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquilamino, alcoxi, carboxi o sulfonilo;

R₃ y R₄ pueden también formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 ó 7 eslabones cuyos átomos de carbono pueden estar substituidos por un átomo de oxígeno o de nitrógeno eventualmente substituido;

- al menos un copulante; y

- al menos un poliol C₄-C₃₀ que lleva una cadena hidrocarbonada lineal, ramificada o cíclica, saturada o insaturada, portadora de al menos dos funciones hidroxilo, estando dicha cadena y sus ramificaciones eventualmente interrumpidas

ES 2 344 854 T3

por de 1 a 6 átomos de oxígeno y estando dicha cadena y sus ramificaciones eventualmente substituidas por uno o más substituyentes distintos de los grupos hidroxilo, substituyentes seleccionados entre los grupos carboxi, amino, halógeno o arilo C₆-C₃₀.

- 5
2. Composición según la reivindicación 1, donde R₁ y R₂ son seleccionados entre un radical alquilo, C₁-C₆ eventualmente substituido por un radical hidroxilo, alcoxi(C₁-C₂), amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino, o un radical fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo o bencilo.
- 10
3. Composición según la reivindicación 2, donde R₁ y R₂ son seleccionados entre un radical metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o fenilo.
4. Composición según la reivindicación 1, donde R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 eslabones, saturado o insaturado, eventualmente substituido.
- 15
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, donde R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de pirazolidina o piridazolidina, eventualmente substituido por uno o más radicales alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₂), carboxi, carboxamido, amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino.
- 20
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 5, donde R₁ y R₂ forman junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos un anillo de pirazolidina o piridazolidina.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R₃ y R₄ son seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, eventualmente substituido por uno o más radicales hidroxilo, alcoxi(C₁-C₂), amino o (di)alquil(C₁-C₂)amino, o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o más radicales hidroxilo, amino o alcoxi(C₁-C₂).
- 25
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R₃ y R₄ son seleccionados entre un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o 2-carboxietilo.
- 30
9. Composición según la reivindicación 8, donde R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre los heterociclos pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina u homopiperazina, pudiendo dichos anillos estar substituidos por uno o más radicales hidroxilo, amino, (di)alquil(C₁-C₂)amino, carboxi, carboxamido o alquilo C₁-C₄ eventualmente substituido por uno o más radicales hidroxilo, amino o (di)alquilamino C₁-C₂.
- 35
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 10, donde R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre la pirrolidina, la 2,5-dimetilpirrolidina, el ácido pirrolidino-2-carboxílico, el ácido 3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, el ácido 4-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, la 2,4-dicarboxipirrolidina, la 3-hidroxil-2-hidroximetilpirrolidina, la 2-carboxamidopirrolidina, la 3-hidroxil-2-carboxamidopirrolidina, la 2-(diethylcarboxamido)pirrolidina, la 2-hidroximetilpirrolidina, la 3,4-dihidroxil-2-hidroximetilpirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3,4-dihidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina, la 3-metilaminopirrolidina, la 3-dimetilaminopirrolidina, la 4-amino-3-hidroxipirrolidina, la 3-hidroxil-4-(2-hidroxietil)aminopirrolidina, la piperidina, la 2,6-dimetilpiperidina, la 2-carboxipiperidina, la 2-carboxamidopiperidina, la 2-hidroximetilpiperidina, la 3-hidroxil-2-hidroximetilpiperidina, 3-hidroxipiperidina, la 4-hidroxipiperidina, la 3-hidroximetilpiperidina, la homopiperidina, la 2-carboxihomopiperidina, la 2-carboxamidohomopiperidina, la homopiperazina, la N-metilhomopiperazina y la N-(2-hidroxietil)homopiperazina.
- 40
- 45
- 50
- 55
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 10 a 11, donde R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 ó 7 eslabones seleccionado entre la pirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina, la 3-dimetilaminopirrolidina, el ácido pirrolidino-2-carboxílico, el ácido 3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico, la piperidina, la hidroxipiperidina, la homopiperidina, el diazepán, la N-metilhomopiperazina y la N-β-hidroxietilhomopiperazina.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 10 a 12, donde R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 eslabones, tal como la pirrolidina, la 3-hidroxipirrolidina, la 3-aminopirrolidina y la 3-dimetilaminopirrolidina.
- 60
14. Composición según la reivindicación 1 a 13, donde el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición es seleccionado entre:
- 65
- 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,
- 2-amino-3-etilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

ES 2 344 854 T3

2-amino-3-isopropilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo-[1,2-a]pirazol-1-ona,

5 4,5-diamino-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

4,5-diamino-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona,

10 4,5-diamino-1,2-di-(2-hidroxietyl)-1,2-dihidropirazol-3-ona,

2-amino-3-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona,

2-amino-3-dimetilamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]-pirazol-1-ona,

15 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-1H,6H-piridazino[1,2-a]pirazol-1-ona,

4-amino-1,2-dietil-5-pirrolidin-1-il-1,2-dihidropirazol-3-ona,

20 4-amino-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-1,2-dietil-1,2-dihidropirazol-3-ona y

2,3-diamino-6-hidroxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]-pirazol-1-ona.

15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los copulantes son seleccionados entre las meta-fenilendiaminas, los meta-aminofenoles, los metadifenoles, los copulantes naftalénicos, los copulantes heterocíclicos y sus sales de adición.

16. Composición según la reivindicación 15, donde el o los copulantes son seleccionados entre el 2-metil-5-aminofenol, el 5-N-(β -hidroxietyl)amino-2-metilfenol, el 6-cloro-2-metil-5-aminofenol, el 3-aminofenol, el 1,3-dihidroxibenceno, el 1,3-dihidroxi-2-metilbenceno, el 4-cloro-1,3-dihidroxibenceno, el 2,4-diamino-1-(β -hidroxietyl)oxi) benceno, el 2-amino-4-(β -hidroxietyl)amino)-1-metoxibenceno, el 1,3-diaminobenceno, el 1,3-bis(2,4-diaminofenoxi) propano, la 3-ureidoanilina, el 3-ureido-1-dimetilaminobenceno, el sesamol, el 1- β -hidroxietyl)amino-3,4-metilendio-xibenceno, el α -naftol, el 2-metil-1-naftol, el 6-hidroxiindol, el 4-hidroxiindol, el 4-hidroxi-N-metilindol, la 2-amino-3-hidroxi-piridina, la 6-hidroxi-benzomorfolina, la 3,5-diamino-2,6-dimetoxipiridina, el 1-N-(β -hidroxietyl)amino-3,4-metilendio-xibenceno, el 2,6-bis(β -hidroxietyl)amino)tolueno y sus sales de adición con un ácido.

17. Composición según la reivindicación 15 ó 16, donde la cantidad de cada uno de los copulantes está comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso del peso total de la composición tintórea.

40 18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los polioles son C₄-C₁₅.

19. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cadena hidrocarbonada del poliol y/o sus ramificaciones están interrumpidas por 1 a 6 átomos de oxígeno.

45 20. Composición según la reivindicación 19, donde el o los polioles son seleccionados entre el poli-etilenglicol con 4, 6 ó 7 unidades de etileno o el dipropilenglicol.

21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la cadena hidrocarbonada del poliol y sus ramificaciones no están interrumpidas por átomos de oxígeno.

50 22. Composición según la reivindicación 21, donde el o los polioles son seleccionados entre el hexilenglicol, el neopentilglicol y el isoprenoglicol.

55 23. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los polioles están presentes en proporciones comprendidas entre el 0,1 y el 40% en peso del peso total de la composición tintórea.

24. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene una base de oxidación adicional seleccionada entre las para-fenilendiaminas, las bis-fenilalquilendiaminas, los para-aminofenoles, los bis-para-aminofenoles, los orto-aminofenoles, las orto-fenilendiaminas, las bases heterocíclicas diferentes de los derivados de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y sus sales de adición, así como sus mezclas.

25. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de cada una de las bases de oxidación está comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso del peso total de la composición tintórea.

65 26. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene además un agente oxidante.

ES 2 344 854 T3

27. Procedimiento de tinción de las fibras queratínicas, **caracterizado** por aplicar una composición tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 sobre las fibras queratínicas en presencia de un agente oxidante durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada.

5 28. Procedimiento según la reivindicación 27, donde el agente oxidante es seleccionado entre el peróxido de hidrógeno, el peróxido de urea, los bromatos de metales alcalinos, las persales, los perácidos y las enzimas oxidasas.

10 29. Dispositivo de varios compartimentos, en el cual un primer compartimento contiene una composición tintórea tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un segundo compartimento contiene un agente oxidante.

30. Utilización para la tinción de oxidación de las fibras queratínicas de una composición tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65