

AÑO

Expediente núm.



244460

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **20** años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en **Basilea, Suiza.**

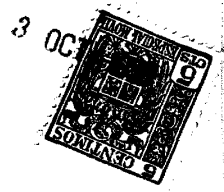
calle de núm.

por:

« **Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolona** ».

Nº 10515

Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**



PATENTE DE INVENCION

CASE 954.

244460

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados
"de pirazolona".

=====

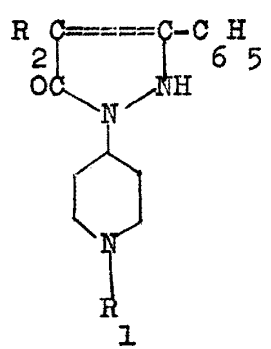
Solicitante:

S A N D O Z A.G. entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener
derivados de pirazolona de la fórmula general I

5.



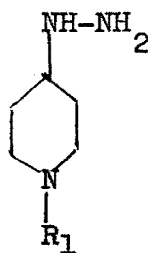
I

donde R₁ significa un alquilo bajo y R₂ hidrógeno o un
alquilo bajo, si piperidilo-4-hidracinas de la fórmula



general II

244469

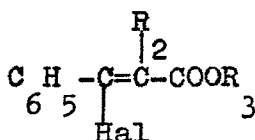


II

5.

donde R_1 tiene el significado arriba indicado, se reaccionan con ésteres de ácido β -halogeno- α -alquilo-trans-cinamónico de la fórmula general III

10.



III

donde R_2 tiene el significado arriba señalado, Hal está por cloro o bromo y R_3 por un grupo alquilico bajo.

15.

Segun el presente procedimiento estos derivados de pirazolona se obtienen mezclando una piperidilo-4-hidracina de la fórmula II en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo, hidróxido de álcali, carbonato alcalino, amida alcalina o alcoholato alcalino, con la solución de un éster del ácido

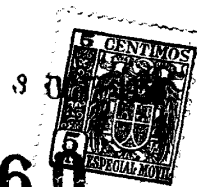
20.

β -halógeno- α -alquilo-trans-cinamónico, de la fórmula III, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benzol, toluol o xilol, y la mezcla a continuación se calienta durante 1 - 8 horas a temperatura más elevada: por ejemplo 120-145°. Tambien es conveniente realizar la

25.

unión de los participantes de la reacción a una temperatura que se encuentre por encima del punto de fusión de la piperidilo-4-hidracina empleada. El producto final deseado de la fórmula I se aísla de la mezcla de reacción, según métodos en sí ya conocidos y se limpia

244460



por recristalización.

- Los derivados de pirazolona obtenidos según el presente procedimiento, en la posición 1 sustituidos por un resto N-alquilo-piperidilo-4 y en la posición 3 por un grupo fenílico, son cristalinos a temperatura de ambiente y forman sales estables cristalizadas con ácidos inorgánicos y orgánicos. Poséen propiedades farmacodinámicas que los hacen valiosos medicamentos. Faltando prácticamente la toxicidad, actúan fuertemente como analgéticos y antipiréticos, superando algunos de los compuestos considerablemente en eficacia a la dimetiloaminoantipirina y diferenciándose también en lo demás ventajosamente de este preparado, ante todo en lo referente a toxicidad.
- Además, estos compuestos, muestran, en parte, un efecto narcosispotenciador mayor que la dimetiloaminoantipirina. Debido a su toxicidad extremadamente reducida se destacan, aún en administración continua, por su buena compatibilidad y deben por lo tanto emplearse en la medicina. Además, también se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de medicamentos. Como los derivados de pirazolona, obtenidos según la presente invención, contienen en la posición 1 un resto N-alquilo-piperidílico y por esta razón se pueden transformar muy fácilmente con ácidos inorgánicos y orgánicos en sales solubles en agua, dispone la terapia de derivados de pirazolona, que se caracterizan por su resorción extremadamente buena, así como también en formas de aplicación a administrar per os, por ejemplo, tabletas. Además, resulta de esta manera especialmente sencilla la obtención
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de soluciones acuosas altamente concentradas, por ejemplo, soluciones de ampollas para la aplicación parenteral, lo que en las pirazolonas hasta ahora conocidas implicaba grandes dificultades.

5. En los siguientes ejemplos que explican el procedimiento según la presente invención, pero que en ninguna forma lo limitan, se han indicado las temperaturas en grados Celsius. Los puntos de fusión y ebullición están sin corregir.

10. EJEMPLO 1. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5.

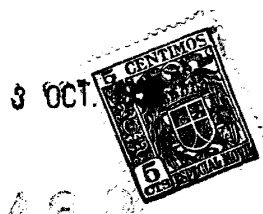
A una mezcla de 2,6 g. (1/50 mol.) de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 1,06 g. (1/100 mol.) de carbonato sódico se gotea, agitando a 110°, en el plazo de 1 hora,

15. una solución de 4,2 g. (1/50 mol.) de éster etílico de ácido β -cloro-trans-cinamónico en 5 cm³ de benzol abs. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas a 120° y durante 1 hora a 135° y entonces se mantiene aún 1/2 hora, en vacío a 12 mm. Hg., a esta

20. temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción se mezcla con 60 cm³ de cloroformo y 20 cm³ de solución de sosa acuosa saturada: se agita y se separa la capa clorofórmica. La parte acuosa se extrae entonces nuevamente con 30 cm³ de cloroformo, los extractos clorofór-

25. micos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y en vacío se retira el cloroformo. El residuo se disuelve en etanol caliente. Al reposar en frío se separa cristalina la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5.

30. Después de recrystalizar dos veces de etanol funde la substancia a 221-224° (descomposición).



24446

El monohidrobromuro se obtiene mezclando la solución de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5 en metanol con la cantidad calculada de bromohidrógeno acuoso 2,05-n , retirando el metanol y el agua totalmente en vacío y secando el residuo cristalino a temperatura de ambiente en vacío sobre pentóxido de fósforo. La sal se frota con éter y se recristaliza después de filtrar de metanol/éter. El monohidrobromuro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5, higroscópico, funde a 230-233° (descomp.)

EJEMPLO 2. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5.

A una mezcla de 1,3 g.(1/100 mol.) de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 0,53 g.(1/200 mol.) de carbonato sódico se gotea, agitando a 105°, en el plazo de 1 hora una solución de 2,55 g. (1/100 mol.) de éster metílico de ácido β -bromo-trans-cinamónico en 3 cm³ de benzol abs. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas, en vacío a 12 mm. Hg. a 120°. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 30 cm³ de cloroformo y 50 cm³ de solución acuosa saturada de sosa, se agita y la capa clorofórmica se separa. La parte acuosa se extrae nuevamente a continuación dos veces, cada una con 20 cm³ de cloroformo, los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y el cloroformo se evapora en vacío. El residuo se disuelve en etanol hirviendo y se filtra. Al reposar en frío se precipita en forma cristalina la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-pirazolona-5. Después de recristalizar de etanol funde el compuesto a 221-223° (descomp.).

3 OCT.



244460

EJEMPLO 3. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-metilo
pirazolona-5.

5. A una mezcla de 2,6 g. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 1,06 g. de carbonato sódico se gotea, agitando a 110° , en el plazo de 1 hora, una solución de 4,5 g. de éster etílico de ácido β -cloro- α -metilo-trans-cinamónico en 5 cm³ de benzol abs. A continuación se mantiene la mezcla de reacción durante 3 horas a 120°, durante 2 horas a 145° y después aún durante 1/2 hora en vacío a 12 mm. Hg. a esta temperatura. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 60 cm³ de cloroformo y 20 cm³ de solución de sosa acuosa saturada, se agita y se separa la capa clorofórmica. La parte acuosa se extrae entonces nuevamente con 30 cm³ de cloroformo, los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y el cloroformo se retira en vacío.
- 10.
- 15.

- El residuo se disuelve en metanol caliente, se filtra a través de carbón animal y se reduce. Al reposar en frío se separa en forma cristalina la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-metilo-pirazolona-5. Después de recrystalizar de metanol, el derivado de pirazolona funde a 205-207° (descomp.).
- 20.

- El monohidrobromuro se obtiene mezclando la solución de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-metilo-pirazolona-5 en metanol con la cantidad calculada de bromohidrógeno acuoso 2,05-n. Después de recrystalizar de metanol/éster funde el monohidrobromuro a 172-175° (descomp.).
- 25.

- EJEMPLO 4. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-n-propilo-pirazolona-5.
- 30.

3 OCT.



- 7 -

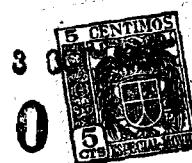
244460

- A una mezcla de 1,3 g. (1/100 mol.) de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 0,053 g. (1/200 mol.) de carbonato sódico se gotea, agitando a 110° , en el plazo de 1 hora, una solución de 2,5 g. (1/100 mol.) de éster etílico de
5. ácido β -cloro- α -n-propilo-trans-cinamónico en 3 cm³ de benzol abs. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 120° y durante 4 horas a 145° , y después se mantiene aún durante 1/2 hora , en vacío a 12 mm. Hg. a esta temperatura. Después de enfriar se mezcla
10. la mezcla de reacción con 40 cm³ de cloroformo y 15 cm³ de solución de sosa acuosa saturada, se agita y se separa la capa clorofórmica. La parte acuosa se extrae a continuación otras dos veces, cada una con 20 cm³ de cloroformo, los extractos clorofórmicos reunidos se
15. secan sobre sulfato de magnesio y el cloroformo se retira en vacío. El residuo se disuelve en isopropanol caliente, se filtra a través de carbón animal y se reduce a un volumen pequeño. Al reposar en frío se separa en forma cristalina la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-
20. 3-fenilo-4-n-propilo-pirazolona-5. Después de recristalizar de benzol/petroléter funde el derivado de pirazolona a 155-157° (descomp.).

EJEMPLO 5. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-etilo-pirazolona-5.

25. A una mezcla de 2,6 g. (1/50 mol. de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 1,06 g. (1/100 mol.) de carbonato sódico se gotean, agitando a 110° , en el plazo de 1 hora, una solución de 4,8 g. (1/50 mol.) de éster etílico de ácido β -cloro- α -etilo-trans-cinamónico en 5 cm³ de
30. benzol abs. A continuación se calienta la mezcla de

244460



reacción durante 4 horas a 120°, durante 3 horas a 145° y después se mantiene a esta temperatura durante 1/2 hora en vacío a 12 mm.Hg. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 60 cm³ de cloroformo y 20 cm³

5. de solución de sosa acuosa saturada, se agita y la capa clorofórmica se separa. La parte acuosa se extrae nuevamente, cada vez con 20 cm³ de cloroformo, los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y el cloroformo se retira en vacío. El
10. residuo se disuelve en isopropanol, se filtra y se reduce a un pequeño volumen. Al reposar en frío, se separa en forma cristalina la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-etilo-pirazolona-5, Después de recrystalizar de éster acético, isopropanol o metanol/éter, el compuesto
15. funde a 162-164° (descomp.).

El monohidrobromuro se obtiene mezclando la solución de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-3-fenilo-4-etilo-pirazolona-5 en metanol con la cantidad calculada de bromohidrógeno acuoso 2,05-n. Después de recrystalizar de metanol/éter funde el monohidrobromuro a 194-197° (descomp.).

- 20.
- El oxalato ácido se obtiene de la misma forma, mezclando la solución etanólica de la base con la solución de la cantidad de ácido oxálico calculada en etanol. Punto de fusión 196-198° (descomp.) de etanol.
- 25.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
30. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle,

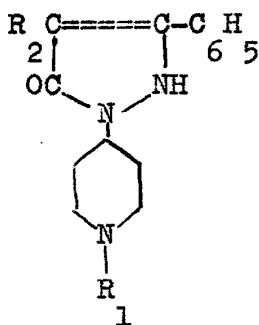
244400

en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 14 de Octubre de 1957, nº 51548, acogiéndose, por lo tanto a los

- 5. beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolona"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolona de la fórmula general I

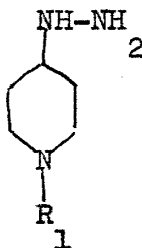
15.



I

20.

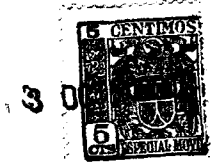
donde R₁ significa un alquilo bajo y R₂ hidrógeno o un alquilo bajo, caracterizado porque piperidilo-4-hidracina de la fórmula general II



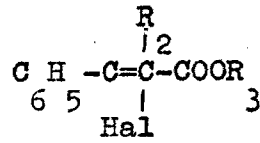
II

25.

donde R₁ tiene el significado arriba indicado, se reaccionan con ésteres del ácido β-halogeno-α-alquilo-trans-cinamónico de la fórmula general III



- 10 -



244460

5. donde R₂ tiene el significado antes indicado, Hal está por cloro o bromo y R₃ por un grupo alquílico bajo.

2^o.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolona; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 OCT 1938

S A N D O Z A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET