

303 395²



PATENTE DE INVENCION

Càse 1845.

37/MD.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
derivados pirazolónicos"

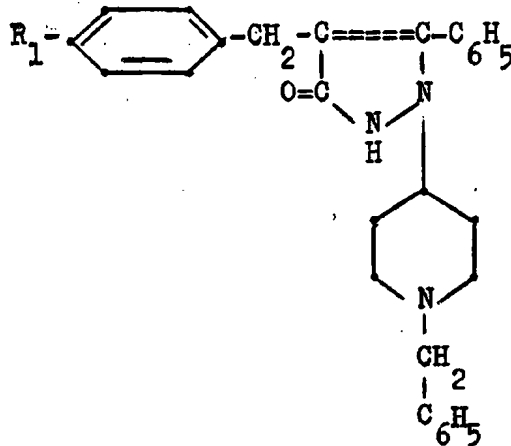
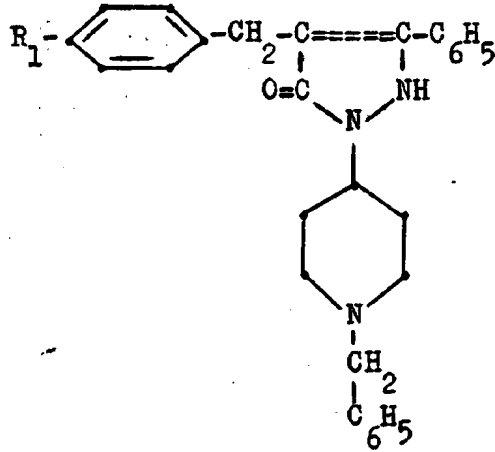
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona -
con nuevos compuestos heterocíclicos y con un pro-
cedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona de-
5. rivados pirazolónicos de fórmulas I y Ia,



303395



en las que R_1 significa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alcoxi inferior, y sus sales de adición de ácido. La palabra "inferior" tal como se usa en la presente denota radicales alquilo o alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y Ia, caracterizado porque se condensa 1-bencil-piperidil-4-hidrazina de fórmula II,

303395

24



mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico. La condensación también puede efectuarse en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo ácido acético glacial.

5. Los β -ceto ácidos o ésteres de β -ceto ácido de fórmula III y la 1-bencil-piperidil-4-hidrazina, usados como materiales iniciales, son conocidos y han sido descritos en la literatura sobre el asunto. Son ejemplos de átomos halógeno adecuados para R_1 el cloro, bromo o fluor; mientras que ejemplos de radicales alcoxi inferiores adecuados para R_1 son el radical metoxi y etoxi. Son ejemplos de radicales alquilo inferiores adecuados para R_2 el radical metilo, etilo, propilo y butilo.
- 10.
15. En general, los compuestos I y Ia son compuestos cristalinos que son sólidos a la temperatura ambiente; son compuestos básicos y forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos, las cuales son cristalinas a la temperatura ambiente.
20. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, benzoico, pícrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, maleico, fumárico, tartárico, málico y cítrico.
25. Se ha encontrado sorprendentemente en ensayos efectuados con animales que los derivados de 1-(1'-bencil-4'-piperidil)-pirazolona-(5) del invento (es decir los compuestos I y Ia) ejercen una acción antiflogística considerablemente más fuerte que los derivados de 1-(1'-alquil-4-piperidil)-pirazolona-(5)
- 30.



303395

conocidos hasta ahora y químicamente íntimamente relacionados. Se ha encontrado que la 1-[1'-bencil-piperidil-(4')] -3-fenil-4-(p-metoxibencil)-pirazolona-(5) y la 1-1'-bencil-piperidil-(4')] -3-fenil-4-bencil-pirazolona-(5) tienen una acción antiflogística especialmente fuerte.

Los compuestos del invento pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para ser administradas en forma entérica o parentérica. Es preferible administrar los compuestos en forma de sus sales hidrosolubles y fisiológicamente aceptables. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos del invento con adyuvantes orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables.

Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte fisiológicamente aceptable un compuesto I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

Se ha encontrado que una dosificación



303395

diaria adecuada es la de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 mg, aplicada oralmente. Es preferible administrar esta dosificación en unidades de 300 mg de 2 a 4 veces por día.

5. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

EJEMPLO 1: 1-[1'-bencil-piperidil-(4')] -3-fenil-4-bencil-pirazolona-(5).

10.

Se calientan durante 6 horas hasta 120° y con exclusión de oxígeno atmosférico 7.9 g. de 1-bencil-piperidil-(4)-hidrazina y 10.9 g de éster etílico del ácido α -bencil-benzoil-acético. Se enfría mientras se hace pasar nitrógeno y luego se recristaliza el producto de la reacción sólido e incoloro de una mezcla de 40 cc. de metanol y 10 cc. de agua. Con fines de análisis se recristaliza una vez más de acetato etílico y se seca a 80° en un alto vacío. Punto de fusión 81-84°.

15.

EJEMPLO 2: 1-[1'-bencil-piperidil-(4')] -3-fenil-4-(p-clorobencil)-pirazolona-(5).

20. Se calientan en un condensador al reflujo durante 6 horas hasta 120°. y mientras se excluye oxígeno atmosférico 7.9 g. de 1-bencil-piperidil-(4)-hidrazina y 12.2 g de éster etílico del ácido α -(p-clorobencil)benzoil-acético. Se disuelve el producto de la reacción en 50 cc. de acetonitrilo mientras está caliente y se recristaliza la pirazolona, que precipita después del enfriamiento, una vez más de una mezcla de 75 cc. de acetonitrilo y 10 cc. de agua y se seca a 80° en
- 25.
- 30.

303395



un alto vacío con fines de análisis. Punto de fusión -
doble 90°/111-114°.

EJEMPLO 3: 1-[1'-bencil-piperidil-(4')] -3-fenil-4-(p-
metoxibencil)-pirazolona-(5).

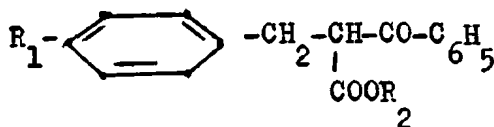
5. Se calientan hasta 120°. durante 6 horas y
mientras se excluye oxígeno atmosférico 7.9 g de 1-ben-
cil-piperidil-(4)-hidrazina y 12.0 g. de éster etílico
del ácido α -(p-metoxibencil)-benzoil-acético y se di-
suelve el producto de la reacción en 50 cc. de aceto-
10. nitrilo hirviente; después de la adición de agua la
cristalización ocurre espontáneamente. Con fines de aná-
lisis se efectúa la recristalización una vez más de
acetonitrilo/agua y se seca a 80°. en un alto vacío.
Punto de fusión 82-86°.

15. N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la prácti-
ca, debe hacerse constar que las disposiciones ante -
riormente indicadas, son susceptibles de modificacio-
20. nes de detalle, en cuanto no alteren su principio fun-
damental. También se hace constar que el invento co-
rresponde a una solicitud de patente presentada en
Suiza con fecha 26 de Agosto de 1.963 bajo el número
10547/63 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios
25. que conceden los convenios Internacionales en vigor y
siendo lo que constituye la esencia del referido in-
vento y por lo que se solicita Patente de Invención -
por 20 años, en España "Procedimiento para la produc-
ción de derivados pirazolónicos", caracterizándose por
30. lo siguiente:



303395



III

en la que R_1 tiene el significado antes indicado y

5. R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y cuando se desea producir una sal de adición de ácido se hace reaccionar el compuesto I o Ia resultante con un ácido orgánico o inorgánico.

2^a.- Procedimiento según la reivindica -

10. ción 1^a, caracterizado porque se efectúa la reacción calentando juntamente los materiales iniciales en - ausencia de oxígeno.

3^a.- "Procedimiento para la producción de derivados pirazolónicos"; tal y como queda substan -

15. cialmente descrita en la presente Memoria.

Esta memoria consta de nueve hojas escri -
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 ABO. 1934
SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO