

P.- 36.118

Pos-12029 Daiichi

3 4 4 4 2 4

Memoria descriptiva

31 OCT. 1967



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DAIICHI SEIYAKU COMPANY, LIMITED

entidad / de nacionalidad japonesa

con domicilio en No. 1, 3-chome, Edobashi, Nihonbashi,
Chuo-Ku, Tokyo, Japón

por: "UN METODO PARA PRODUCIR 1-(4'-METIL-6'-METOXI-2'-PI-
RIMIDINIL)-3-METIL-5-METOXIPIRAZOL" (Clase Internacional
CO7d)

=====

24.10.67.



El presente invento se refiere a nuevos derivados de alcoxipirazol que tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Más particularmente, se refiere al 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxi-pirazol y a su método de fabricación. El presente invento se refiere también a un nuevo compuesto intermedio que se produce en el método antes mencionado.

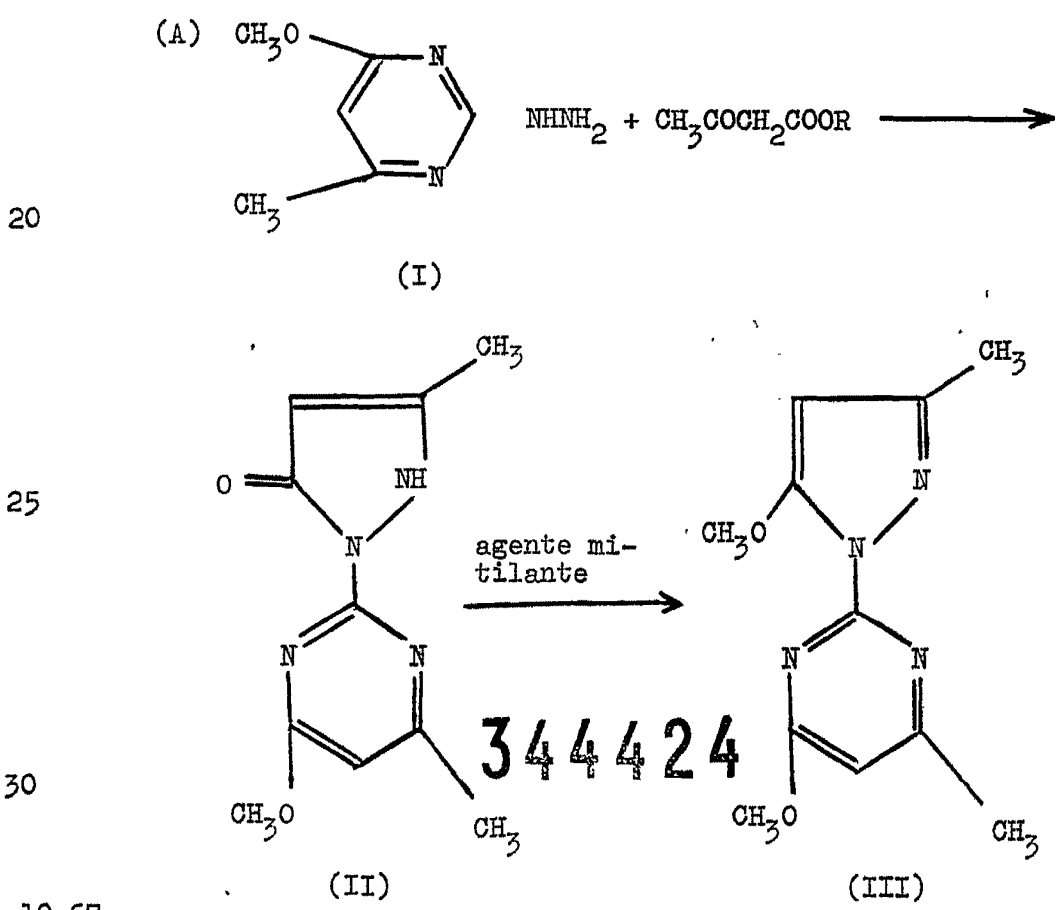
Un objeto del presente invento es el de crear un nuevo compuesto que tiene excelentes propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Otro objeto es el de crear 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxi-pirazol. Un objeto adicional es el de crear un método para fabricarlo. Todavía otro objeto adicional es el de crear nuevos compuestos intermedios que se producen por el método del presente invento. Todavía otros objetos adicionales aparecerán seguidamente.

El 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol de este invento muestra propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias en animales experimentales. El efecto analgésico fue ensayado por la aplicación de un estímulo de presión o eléctrico a la cola de un ratón y por la observación del aumento del umbral de dolor después de la administración del compuesto de ensayo. Así, en inyección intraperitoneal, se encontró que este compuesto era 2,2 veces y 2,4 veces tan analgésico como la aminopirina por los métodos de estímulos de presión y eléctricos, respectivamente. La actividad antipirética de este compuesto, ensayada en conejos a los que se había causado fiebre por inyección intravenosa de un pirógeno, se estimó que era aproximadamente 0,5 veces la de la

30
23.10.67.

aminopiridina cuando se comparó por inyección intraperitoneal. Se estimó la actividad antiinflamatoria a partir de la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el edema local inducido en la rata inyectando formaldehído o carragenina en la garra posterior. En experimentos por inyección intraperitoneal, este compuesto era aproximadamente 4 veces y 3 veces tan eficaz como la aminopiridina para inhibir los edemas de formaldehído y carragenina, respectivamente. La DL₅₀ (24 horas) de este compuesto, determinada en ratones, era de 0,7 g/Kg en inyección intraperitoneal, y era de 1,09 g/Kg en administración oral.

El 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol del presente invento es preparado por un método representado por la siguiente fórmula de reacción (A)





en que R es un grupo alcoholo inferior.

5 A saber, el 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol (III) es preparado haciendo reaccionar 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinilhidrazina (I)
10 con un acetoacetato de alcoholo inferior en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol y metanol acuoso en la presencia de una base, para producir 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona (II), y haciendo reaccionar después a un agente metilante con el producto (II).

15 Con más detalle, el compuesto (II) es producido calentando el compuesto (I) y un acetoacetato de alcoholo inferior en metanol o metanol acuoso a 60-90°C durante varias horas, en presencia de una base tal como hidróxido o metóxido de metal alcalino. Sin embargo, también es practicable calentar el compuesto (I) y un acetoacetato de alcoholo inferior en primer lugar en metanol a 60-90°C durante 2 horas, añadir después la base antes mencionada, y calentar la mezcla.

20 El compuesto (II) así producido puede ser aislado en estado libre o en la forma de su sal de metal alcalino. En cualquiera de estos estados, dicho compuesto puede ser utilizado como materia prima para la etapa subsiguiente. Además, la fórmula (II) representa también su
25 tautómero, 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-hidroxipirazol.

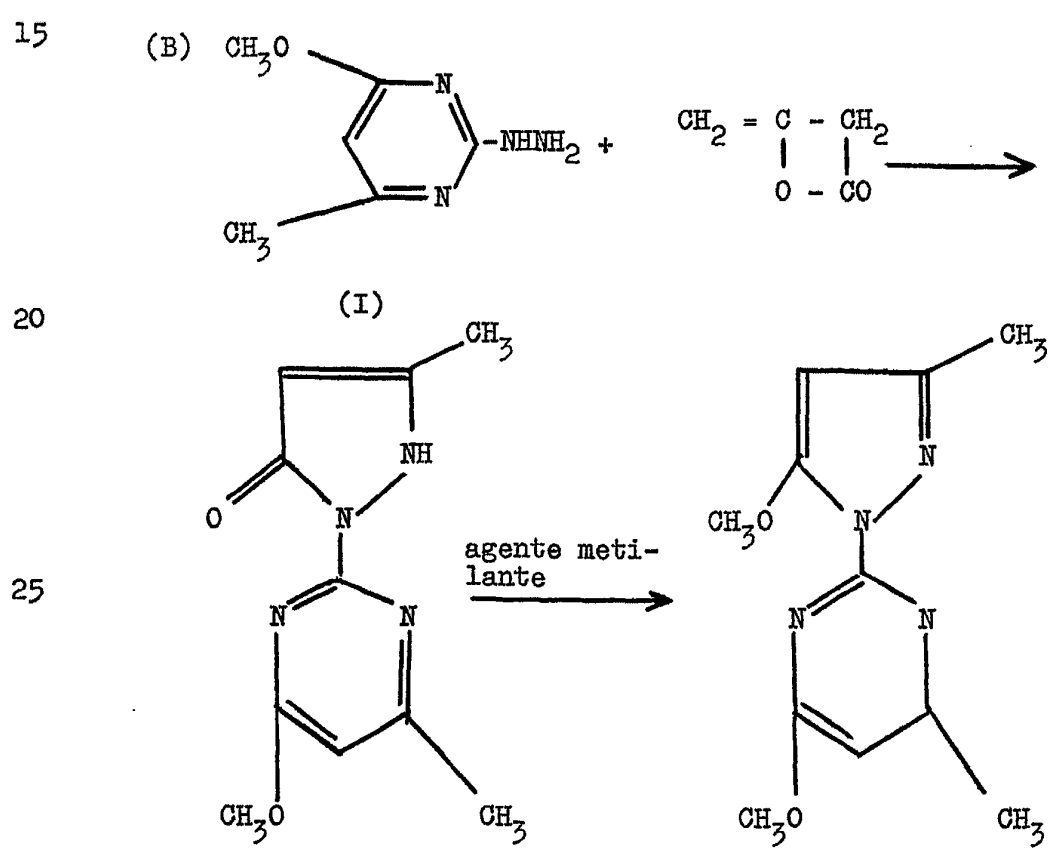
30 Seguidamente, para describir la etapa de metilación, se pueden utilizar como agentes metilantes halogenuros de metilo, sulfato de dimetilo, acrilosulfonato de metilo y diazometano.
24.10.67.

344424



Las condiciones de reacción varían según la clase del agente metilante y la reacción, por ejemplo, del compuesto (II) con sulfato de dimetilo, se puede realizar convenientemente calentándolos en metanol acuoso, metanol, dimetilformamida, dimetilacetamida, o sus mezclas, en calidad de disolvente a 20-100°C, durante 2 a 20 horas, en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino o un metóxido de metal alcalino. Cuando se utiliza diazometano como agente metilante, la reacción transcurre con mucha facilidad en éter o dicloroetano, a la temperatura ambiente, con buenos rendimientos.

Además, el compuesto (III) puede ser preparado por el siguiente método (B).



30
24.10.67.

344424

31 OCT



De acuerdo con el método (B), el compuesto (II) se produce en una operación de única etapa, calentando el compuesto (I) con dímero de ceteno en un disolvente orgánico tal como benceno, dioxano o cloroformo, que no reacciona con el dímero de ceteno, a 70-100°C durante 1 a 10 horas. En esta reacción, una cantidad en exceso del compuesto (I) activa la reacción. Sin embargo, la reacción del compuesto (I) con cantidades equimolares del dímero de ceteno a una temperatura más baja y durante un tiempo más corto que el anterior, por ejemplo, a 30-40°C, y durante aproximadamente 0,5-1 horas, en un disolvente orgánico tal como benceno, dioxano o cloroformo, que no reacciona con el dímero de ceteno, produce N²-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)acetoacetohidrazida. Calentando el producto separado en un disolvente orgánico tal como etanol o dioxano a 70-100°C durante 1 a 10 horas, o fundiéndolo sin disolvente, el compuesto (II) puede ser producido de forma cuantitativa como resultado de una deshidratación y cierre de anillo. Además, el compuesto (III) puede ser obtenido metilando el compuesto (II) de la misma manera que se describe en el método (A).

Para una comprensión más clara del presente invento, se dan los siguientes ejemplos específicos. Se pretende que estos ejemplos sean simplemente ilustrativos del presente invento y no limitativos del mismo. Salvo que se especifique lo contrario, todas las partes están en peso.

Ejemplo 1

30

A una mezcla que consistía en 5,6 g de hidróxi

24.10.67.

- 6 - 344424



do de sodio, 8 ml de agua y 30 ml de metanol, se añadieron 8,7 g de 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinilhidrazina y 7,3 g de acetoacetato de etilo, y se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla de reacción. Después de enfriar, el precipitado fue recogido por filtración, disuelto en agua y neutralizado con ácido acético diluido. Los cristales separados fueron recogidos por filtración (12,1 g: 90%). La recristalización a partir de metanol y agua dió 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona en forma de agujas incoloras, p. de f. 102-104°C.

Análisis calculado para $C_{10}H_{12}O_2N_4 \cdot H_2O$:

C 50,42, H 5,92, N 23,52

Encontrado: C 50,40, H 5,76, N 23,34

Después, 7,7 g de 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona, 70 ml de metanol y 5 g de sulfato de dimetilo, fueron calentados a 60°C. A la mezcla de reacción agitada, se añadieron gota a gota 1,6 g de hidróxido de sodio y 130 ml de metanol. Además, la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2,5 horas y el disolvente fue separado por destilación.

El residuo fue disuelto en una pequeña cantidad de agua y fue extraído con cloroformo. El cloroformo fue separado por destilación del extracto y el residuo obtenido de esta manera fue cromatografiado sobre alúmina. La fracción eluida con ciclohexano dió 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol (3,08 g: 40%) en forma de prismas incoloros, p. de f. 89-90°C.

Análisis calculado para $C_{11}H_{14}O_2N_4$:

C 56,40, H 6,02, N 23,92

Encontrado: C 56,31, H 6,08, N 23,66

30
24.10.67.

- 7 - 344424



Ejemplo 2

Una mezcla de 16,3 g de 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinilhidrazina, 13,7 g de acetoacetato de etilo y 16,3 ml de metanol fue calentada a reflujo, con calentamiento durante 2 horas en un baño de agua. Después, se añadió gota a gota una mezcla de 4,7 g de hidróxido de sodio, 4,7 ml de agua y 27 ml de metanol, a aproximadamente 50°C, y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo adicionalmente durante 2 horas. Después que se completó la reacción, se separó por destilación el metanol y el residuo fue disuelto en 130 ml de agua. Se ajustó el pH de la solución a 6 con ácido acético. Los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con agua y secados, para producir 24 g (rendimiento : 95,3%) de los cristales, p. de f. 97-98°C.

La recristalización a partir de ligroína dió 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona, p. de f. 102-103°C.

A una solución de 4,76 g de 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona en 200 ml de éter, se añadió una solución en éter que contenía 6 equivalentes molares de diazometano, y la mezcla de reacción fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo fue disuelto en 160 ml. de agua, fue hecho alcalino (hasta pH 10) con solución de hidróxido de sodio, y fue extraído tres veces con 140 ml de benceno. El extracto fue lavado con una pequeña cantidad de agua, fue secado sobre sulfato de sodio y fue evaporado hasta dar una masa cristalina. La recristalización a partir de iso

30
24.10.67.

344424



100°C durante 5 horas. Después que se completó la reacción, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración. La recrystalización a partir de una mezcla de agua y metanol dió 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona (1,95 g: 82%) en forma de agujas incoloras, p. de f. 102-104°C.

A una solución agitada de 4,76 g de 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona en 12 ml de dimetilformamida, se añadieron simultáneamente, y gota a gota, a 35-40°C, una solución de metóxido de sodio (1,4 g de sodio en 18 ml de metanol) y 7,6 g de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 4 horas adicionales, y fue concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo fue disuelto en 60 ml de agua y fue extraído tres veces con 80 ml de benceno. El extracto combinado fue lavado con una pequeña cantidad de agua, fue secado sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporado. El residuo siruposo fue destilado en vacío para dar un aceite incoloro que gradualmente se solidificó en forma de prismas incoloros. La recrystalización a partir de isopropil éter proporcionó prismas incoloros, de p. de f. 90°C, de 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol (2,46 g: 52,5%).

25 Ejemplo 5

15,4 g (0,1 moles) de 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinil-hidrazina fueron suspendidos en 50 ml de dioxano. A esto se añadió una solución de 10,1 g (0,12 moles) de dímero de ceteno en 40 ml de dioxano, con lo que se generó calor y los cristales fueron disueltos hasta desaparecer.

30
24.10.67.



Después que se dejó reposar a la temperatura ambiente, durante 30 minutos adicionales, a la mezcla de reacción, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió una pequeña cantidad de agua al residuo, que dio entonces una masa cristalina. Dicha masa fue filtrada y lavada con agua. La recristalización a partir de etanol dio N²-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-acetoacetohidrazida (19,6 g: 82%), p. de f. 154-155°C (con descomposición).

10

Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₄O₃:

C 50,40, H 5,90, N 23,50

Encontrado: C 50,64, H 6,00, N 23,33

15

1 g de N²-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-acetoacetohidrazida fue fundido a 180°C durante 5 minutos. Después de enfriar, el producto fue recristalizado a partir de metanol y agua para dar 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona (0,87 g: 87%), en forma de agujas incoloras, p. de f. 102-104°C.

20

A una solución agitada de 4,76 g de 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona en 10 ml de metanol, se añadieron, a 30-40°C, gota a gota y al mismo tiempo una solución de metóxido de sodio (1,4 g de sodio en 20 ml de metanol) y 7,6 g de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 4 horas adicionales y fue concentrada. El residuo fue disuelto en 60 ml de agua y fue extraído con cloroformo. Después de evaporar el disolvente, el residuo siruposo fue cromatografiado sobre alúmina. A partir de la fracción de ciclohexano, se obtuvo el producto crudo que fue recristalizado a partir de isopropil éter para dar 1-(4'-

25

30
24.10.67.



metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxi-pirazol
(1,94 g: 41%) en forma de prismas incoloros, p. de f.
90-92°C.

Ejemplo 6

5 15,4 g de 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinil hi-
drazina fueron suspendidos en 200 ml de benceno. A esto
se añadió, gota a gota, una solución de 10 g de dímero de
cetenos en 40 ml de benceno. La reacción se realizó a
30-40°C durante 1 hora. Después que se completó la reac-
10 ción, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida.
Se añadió al residuo una pequeña cantidad de agua, y los
cristales precipitados fueron recogidos por filtración.
Los cristales así obtenidos fueron lavados con agua y se-
cados con aire para dar N²-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimi-
15 dinil)-acetoacetohidrazida (21 g: 90%), en forma de cris-
tales crudos.

Los cristales así obtenidos fueron disueltos
en 500 ml de metanol. La solución fue calentada a reflujo
durante 10 horas. Después que se completó la reacción, el
20 disolvente fue evaporado. Se añadió agua al residuo, y
los cristales precipitados fueron recogidos por filtra-
ción para dar 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-me-
til-3-pirazolin-5-ona (18 g: 87%). La recrystalización a
partir de benceno dió el producto puro en forma de agujas
25 incoloras, p. de f. 102-104°C.

El subsiguiente tratamiento se realizó de la
misma manera que en el Ejemplo 1, para dar 1-(4'-metil-6'-
metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol.

24.10.67.

344424



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un método para producir 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol, que comprende calentar 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinilhidrazina con un acetoacetato de alcohol inferior en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol y metanol
10 acuoso en la presencia de una base para producir 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona, y hacer reaccionar después al producto con un agente metilante.

15 2.- Un método de la reivindicación 1, en que la base es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino y metóxido de metal alcalino.

20 3.- Un método de la reivindicación 1, en que el agente metilante es un miembro seleccionado del grupo que consiste en sulfato de dimetilo, diazometano y yoduro de metilo.

25 4.- Un método de la reivindicación 1, en que el agente metilante es sulfato de dimetilo ácido que es utilizado junto con una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido alcalino y metóxido de metal alcalino, y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en

24.10.67.

31 OCT 1967



metanol acuoso, metanol, dimetilformamida y dimetilacetamida.

5 5.- Un método de la reivindicación 1, en que el agente metilante es diazometano que se utiliza junto con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en éter y dicloroetano.

6.- Un método para producir 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxipirazol.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 OCT. 1967

P. A.

Alberto de Cárdenas



344424

G.D.S.
24.10.67.