

372202



4 OCT. 1969

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

PATENTE DE INVENCION

Br. 69

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES
ANTIVIRALES.

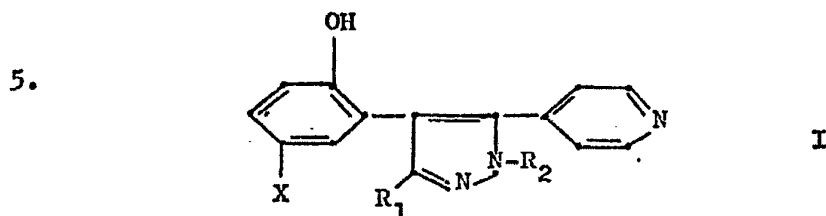
Solicitante: LABORATOIRES LABAZ, entidad francesa, residente en
39, avenue Pierre 1er de Serbie, Paris 8e, Francia.

Esta invención se relaciona con un procedimiento
de obtención de composiciones farmacéuticas que con-
tienen derivados de pirazol y al empleo terapéutico
de los mismos.

15 NOV



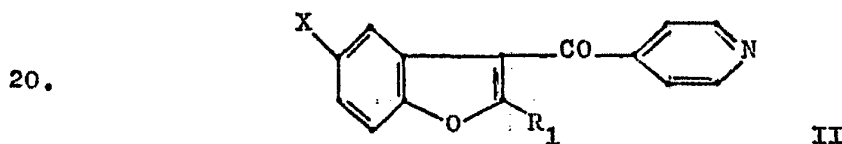
Los derivados de pirazol contenidos en las composiciones obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención, poseen la siguiente fórmula general:



10. en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, ambos representan hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó n-butilo; y X representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, cloro ó bromo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen igualmente dentro del alcance de la presente invención.

15. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por procedimientos standard, tal como por ejemplo, calentando una 3-benzofuril cetona de fórmula general:



25. en la que R_1 y X se definen como anteriormente, con un hidrato de hidrazina o con una alquil hidrazina, de acuerdo con el método descrito en Bull.Soc.Chim.Belg. 73, 459-482, 1964, y aislar el correspondiente derivado de pirazol que se forme.

30. Los productos de partida representados por la fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, por reacción del hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo con un 2-alquil-benzofurano, opcionalmente sustituido en la posición 5, por el método descrito en *Chimie Thérapeutique*



(Química Terapéutica) 2, 119, 1.967, 3, en el caso donde el grupo 2-alquilo es reemplazado por un átomo de hidrógeno, por el método descrito en Bull. Soc. Chim. France 1.952, 1056-1060.

5. Los compuestos de la invención han demostrado tener actividad biológica en el cuerpo animal. En particular, se ha observado que los compuestos que caen dentro de la definición de la fórmula I poseen la propiedad no general de ejercer una acción antiviral polivalente ya que los mismos han acreditado ser efectivos contra ambos virus RNA y DNA y más especialmente contra mixovirus, adenovirus, rinovirus y varios virus del grupo Herpes. En adición, se ha observado que los compuestos incluidos en la definición de la fórmula I tienden a ejercer una influencia sobre la proliferación y metabolismo celular. Ejemplos de tales compuestos son: 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol, sus homólogos 5-metilo, 5-n-propilo, 5-isopropilo y 5-n-butilo, 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-5-metilpirazol, 2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-etilpirazol y sus homólogos 2-isopropilo y 2-n-butilo.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Han sido llevados a cabo ensayos biológicos con vistas a determinar la actividad de los compuestos que caen dentro de la definición de la fórmula I con respecto a ciertos virus de los grupos RNA y DNA. Los virus se administraron en diluciones letales formadas de múltiples de la concentración requerida para matar 50% de animales no tratados (LD_{50}).

30. Con respecto a la clase RNA de virus, se realizaron tres tipos de ensayo (ensayos Nos. 1, 2 y 3) sobre



ratones, usando varios virus de Influenza.

Ensayo No. 1 (Ensayo de supervivencia del ratón)

- Primeramente, los ratones se dividieron en dos grupos. Los animales de uno de los grupos fueron administrados, bien por vía intraperitoneal (IP) o bien por vía oral (PO), con el compuesto a ensayar, suspendido en 0,25% de carboximetilcelulosa. Una hora más tarde, se infectaron con una dilución del virus mediante aerosol. Después de 3, 24, 48 y 72 horas de la infección, se administraron dosis adicionales del compuesto a ensayar, de la misma concentración de la primera, y por idéntica vía. Los animales del otro grupo, los cuales constituían el grupo de control, se infectaron de la misma forma que los animales tratados, pero no recibieron ningún compuesto de la invención.

En el curso del ensayo, el cual duró 15 días, se registraron los siguientes datos:

- a) Día Medio de Muerte (MDD) expresado en días para ambos grupos, el tratado y el de control.
- b) La relación del MDD de animales tratados al MDD de animales de control, que da el Índice de Supervivencia (SI). El SI se consideró como significativo si excedía de 1,24.
- c) El porcentaje de animales tratados que sobrevivían al término del ensayo.

Los compuestos de la invención empleados en la primera serie de ensayos fueron: 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol (compuesto A), sus homólogos 5-metilo (compuesto B), 5-n-propilo (compuesto C), 5-iso-propilo (compuesto D) y 5-n-butilo (compuesto E), 3-(4-pi-



ridil)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-5-metilpirazol (compuesto F), 2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol (compuesto G) y sus homólogos 2-isopropilo (compuesto H) y 2-n-butilo (compuesto I).

Se registraron los siguientes resultados:

Compuesto:	Via	Dosis mg/kg	Supervivencia		Dosis de virus Multiplos de LD ₅₀
			%	S.I.	
A	IP	500	37,5	1,71	25
	IP	50	0	1,37	25
	PO	500	33,3	1,71	56
B	IP	500	0	1,29	56
C	IP	500	50	1,84	32
D	IP	500	100	2,69	13
	IP	50	0	1,31	13
	IP	5	0	1,36	13
	PO	500	60	2,14	16
	PO	50	40	1,67	16
E	IP	500	10	1,62	56
	IP	50	10	1,30	56
F	IP	500	0	1,29	28
G	IP	500	60	2,17	25
	IP	50	0	1,30	25
H	IP	500	30	1,91	21
	IP	50	0	1,35	21
I	IP	500	14	1,91	21
	IP	50	0	1,48	21
	IP	5	0	1,32	21



4 OCT. 1969

En otra serie de ensayos con compuestos A y D, pero implicando otros virus de Influenza, se obtuvieron los siguientes resultados:

5.	Compuesto	Dosis mg/kg	Via	Virus	Dosis de Virus Multiplos de ID ₅₀	Supervivencia	
						%	S.I.
5.	A	500	IP	Jap 305	32	60	2,04
		50	IP		32	10	1,34
		500	PO		3,2	66	1,43
		50	PO		3,2	60	1,43
		5	IP		20	20	1,34
10.	A	500	IP	Maryland	79	10	1,47
		500	PO	B	79	12	1,52
15.	A	500	IP	Swine A	14	50	1,52
	D	500	PO	Jap 305	15	100	2,12
15.		50	PO		15	30	1,31
		500	IP		22	70	2,16

20. Tomando 1,24 como la mínima cifra significativa de Índice de Supervivencia las tablas anteriores muestran que los compuestos así ensayados fueron efectivos en prolongar el tiempo de supervivencia de ratones expuestos a diluciones letales de varios virus de Influenza.

25. Ensayo No. 2 (Ensayo de las 48 horas con el ratón)

Este ensayo se acometió con el fin de estudiar los efectos de los compuestos de la invención sobre diferentes virus durante las primeras etapas del ciclo de crecimiento del virus en el ratón.

30. Los ratones se dividieron en tres grupos. Los dos



5. primeros grupos recibieron una dosis del compuesto a ensayar, un grupo por vía intraperitoneal (IP) y el otro por vía oral (PO). Una hora más tarde, los tres grupos se infectaron con una dilución del virus mediante aerosol.
10. Después de 3 y 24 horas de infección, se administraron a los dos primeros grupos, por idéntica vía, dosis adicionales del compuesto a ensayar, de la misma concentración que el primero. El tercer grupo, sin tratar, constituía el grupo de control. Después de 48 horas de infección, los grupos tratados fueron sacrificados simultáneamente con el grupo de control. Se extrajeron los pulmones de cada grupo, se agruparon separadamente por grupo y se trituraron en un hidrosilato de cascina para formar tres homogenatos al 10%. A partir de los homogenatos obtenidos de los animales tratados, se prepararon dos series de diluciones, en las que cada dilución era 1/10 de la concentración de la dilución precedente. Estas diluciones se inyectaron subsecuentemente (0,2 ml/huevo) en huevos de pollitos embrionados de 11 días de edad para la valoración de la infectividad en el huevo del virus contenido en el material pulmonar del ratón. Seis huevos fueron infectados con cada dilución de virus. Después de incubación durante 48 horas a 37°C, los huevos fueron enfriados y se recogió a partir de los huevos el fluido alántico. Se obtuvo un modelo de hemoaglutinación por adición de 0,5 ml de una suspensión fresca al 0,5% de eritrocitos de pollitos a un volumen igual de fluido alántico de cada huevo. La concentración en la cual se verificó el punto final de 50% de infectividad en el huevo (EID₅₀) se calculó a partir de los resultados del ensayo de hemoaglutina-



ción. Estos resultados fueron ^{4 OCT, 1965} comparados con los obtenidos por el mismo proceso usando material pulmonar de los animales de control. Una reducción log de uno en EID₅₀, comparada con la cifra de control, fué considerada significativa.

5. El compuesto de la invención usado en este ensayo fué 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-etilpirazol. Los resultados obtenidos con este compuesto contra los diferentes virus empleados, se encuentran dados a continuación:

10.	Virus	Compuesto		Reducciones Log:	Dosis de virus:
		Dosis : mg/kg	Via	Según compara- ción con con- troles	Multiplos de LD ₅₀
15.	Influenza	500	IP	-1,87	No determinada
	PR8	50	IP	-1,69	"
		5	IP	-1,41	"
		500	PO	-1,07	"
		50	PO	-1,21	"
20.	Jap 305	50	IP en HCl	-1,53	20
		500	PO	-2,5	3,2
		50	PO	-2,7	3,2
		5	PO	-2,0	3,2
25.	Swine A	500	IP	-1,8	14
		50	IP	-1,0	14
		50	PO	-1,4	14
		5	PO	-1,1	14

25. Ensayo No. 3 (Intranasal)

Se realizaron ensayos para determinar la eficacia contra un virus de Influenza de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol (compuesto A) administrado intranasalmente a ratones. El compuesto de ensayo se administró en

30. varias concentraciones y en diversos tiempos antes de la in-



fección mediante aerosol con una dilución apropiada del virus. En la tabla siguiente se dan los resultados obtenidos con una suspensión al 10% del compuesto de ensayo, comparados con los obtenidos con el diluyente usado para la suspensión en ratones infectados con 25 múltiplos de la dosis LD₅₀ del virus:

Agente	Tiempo de administración antes de la infección	Supervivencia			Dosis de virus múltiplos de LD ₅₀
		%	MDD	S.I.	
Compuesto A	6 hr.	50	11,80	1,90	25
	4 hr.	60	11,70	1,88	25
	2 hr.	70	12,80	2,07	25
	30 min.	40	11,80	1,90	25
Diluyente	6 hr.	0	5,97	0,964	25
	30 min.	0	5,70	0,920	25
Virus solo		0	6,20	-	25

Los resultados demostraron que el compuesto de ensayo ejercía un efecto protector definido en todos los tiempos de administración. Entre un 40 y un 70% de los animales sobrevivieron al período de ensayo, comparado con una mortalidad del 100% de los controles sin tratar. El período de supervivencia de los animales tratados que habían muerto se incrementó en aproximadamente 2 veces el de los controles. La persistencia del efecto fué marcada puesto que no se observaron ningunas diferencias significativas entre los resultados obtenidos con los diversos tiempos de administración del compuesto de ensayo. Se realizó un ensayo intranasal similar con varias



- 4 OCT. 1969

concentraciones de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-iso-propilpirazol (compuesto D) en suspensión. administrado 30 minutos antes de la infección mediante aerosol con virus de Influenza Jap 305, obteniéndose los siguientes resulta-

5. dos:

	Concentración: del compuesto: D	Número de dosis	Supervivencia			Dosis de virus Multiples de LD ₅₀
			%	MDD	S.I.	
10.	10 %	1	60	13,00	1,84	15
	5 %	1	30	9,76	1,38	15
	2,5 %	1	40	10,50	1,49	15

15. Se realizaron otros ensayos para determinar el efecto inhibitorio de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol sobre varios tipos de rinovirus.

20. En cada ensayo se prepararon 2 cultivos de pulmón humano embrionario, de los cuales uno de ellos se trató con el compuesto anterior mientras que el otro sirvió de control. Los cultivos se infectaron entonces con una cepa de rinovirus. El compuesto se utilizó en concentraciones de 50 y 75 µgm/ml y se consideró como activo si el efecto citopatogénico del rinovirus se reducía en al menos un 75%, comparado con el cultivo de control. Este efecto citopatogénico se determinó mediante recuento del número de placas formadas por células destruidas.

25. Se emplearon 7 tipos humanos de rinovirus y se registraron los siguientes resultados:



	<u>RINOVIRUS</u>		<u>ACTIVIDAD</u>
	<u>Tipo</u>	<u>Cepa</u>	(+ = activo)
	3	prototipo	+
	5	prototipo	+
5.	6	SF1349	+
	7	SF1470	+
	8	prototipo	+
	9	prototipo	+
	14	prototipo	+

10. Se realizó una serie adicional de ensayos, en los cuales las concentraciones inhibitorias de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol contra diversos tipos humanos de rinovirus, se determinó mediante la técnica de reducción de placas en plato inclinado. Se utilizaron cultivos de células de cáncer Hela, de los cuales se prepararon 2 para cada ensayo. Un cultivo se trató con el compuesto anterior el cual se aplicó en gradiente, mientras que el otro cultivo sirvió de control. Ambos cultivos se infectaron entonces con un tipo humano de rinovirus. La concentración

15. inhibitoria se determinó mediante la medida de la zona de inhibición de la lámina de células. Se emplearon 6 tipos de rinovirus, registrándose los siguientes resultados:

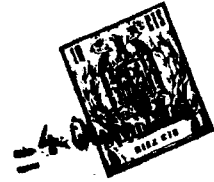
20.

	<u>RINOVIRUS</u>		<u>CONCENTRACION INHIBITORIA</u>	<u>ACTIVIDAD</u>
	<u>Tipo</u>	<u>Cepa</u>	<u>MINIMA (µg/ml)</u>	+ = activo
				- = inactivo
25.	14	1059	30	-
	27	Cor.28	15-16	+
	39	209	16 aprox.	+
	44	F01 3744	30	-
	50	A ₂ No.58	25 aprox.	+
30.	55	Wis 315B	20	+



- Con respecto a los virus del grupo α , se realizaron ensayos de cultivo de tejidos para determinar la actividad de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpi-razol contra Herpes Simplex. El material de ensayo em-
5. pleado fué tejido de riñón de conejo. En un ensayo que implicaba el pretratamiento de virus con el compuesto, se incubaron conjuntamente en tubos de ensayo, volúmenes iguales del compuesto y del virus, durante 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla se inoculó entonces en una
10. botella que contenía el tejido de riñón de conejo. La botella se incubó a 36°C durante 2 horas, después de lo cual se deshecharon los fluidos y se añadió una capa de 5 ml. Después de 4 días, se separó la capa y se añadió, durante 5 minutos, una mancha violeta cristal. Las pla-
15. cas aparecieron como áreas claras en un fondo azul. Una reducción de placas de 50% se consideró como significativa. En un segundo ensayo se siguió el mismo procedimiento, con la excepción de que el tejido de riñón de conejo se infectó primeramente y el compuesto se incorporó en
20. la capa. Se encontró que una dosis de 250 μ g causaba una reducción de placas de 60% en el primer ensayo y del 100% en el segundo ensayo.

- Se llevó a cabo otro ensayo con este mismo compuesto con el fin de evaluar su acción contra quera-
25. titis inducida por Herpes en el ojo del conejo. El compuesto se empleó localmente en concentraciones de 2,1 y 0,5% y se encontró que, en los tres niveles de dosificación, el compuesto exhibió la formación de lesiones queratíticas geográficas, según comparación con los anima-
30. les de control infectados.



Ensayos biológicos preliminares han indicado que los compuestos que caen dentro de la definición de la fórmula I, ejercen un efecto contra adenovirus, virus de parainfluenza y rinovirus.

5. Podrá apreciarse que para el uso terapéutico de los compuestos de la invención, éstos se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprenda, como ingrediente activo esencial, por lo menos uno de dichos compuestos en asociación con un vehículo farmacéutico para el mismo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente de la clase normalmente empleada en la producción de medicamentos listos para empleo, por ejemplo, lactosa, almidón de patata, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, una base de ungüento, o un medio emulsor.
- 10.
15. La composición se elaborará en una forma adecuada para el modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral o por aplicación topical. En la presente Memoria, se incluye el término "topical" para cubrir todas las vías de administración diferentes a la per os, per rectum y por inyección. Ventajosamente, la composición se elaborará en una forma unitaria de dosificación discreta, apropiada al modo deseado de administración. Así, la unidad de dosificación puede ser, por ejemplo,
20. una tableta, píldora, polvo compacto o cápsula para administración oral, gotas o pulverización para administración intranasal, o un ungüento estéril empacado en un recipiente adecuado tal como un tubo o tarro para aplicación topical. La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosificación para administración interna será tal que
- 25.
- 30.



una o más unidades sean requeridas para cada administración terapéutica. La unidad de dosificación puede contener, por ejemplo, de 50 mg a 10 g del ingrediente activo de acuerdo con el modo de administración. Los siguientes ejemplos específicos ilustran la preparación y formulación en composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención.

5.

EJEMPLO I

Preparación de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol y su hidrocioruro.

10.

En un reactor de 3 cuellos de 20 litros, equipado con un condensador ascendente, un embudo cuentagotas y un agitador mecánico, se colocaron 1455 g (5,80 moles) de 3-etil-3-isonicotinoilbenzofurano y 10 l de isopropanol.

15.

La solución resultante se agitó y se añadieron lentamente 447 ml de hidrato de hidrazina al 98% disueltos en 1455 ml de isopropanol. Durante la operación, la temperatura del medio de reacción incrementó gradualmente para alcanzar 60°C cuando toda la solución de hidrato de hidrazina había sido añadida. La solución se reflujo durante 15 minutos y se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente. El precipitado que se formó se centrifugó y se lavó con 500 ml de isopropanol. De este modo, se obtuvo una primera fracción de 1175 g de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol.

20.

25.

El licor madre isopropanólico se evaporó bajo vacío hasta que aparecieron nuevos cristales, los cuales se centrifugaron entonces y se recibieron en dos litros de isopropanol. La suspensión se centrifugó y se obtuvo una segunda fracción de 250 g del producto deseado.

30.



1969

La cantidad total de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-fenil)-5-etilpirazol así preparado fué de 1425 g, representando un rendimiento del 92,8%. P.f. 243-244°C.

5. En el ejemplo anterior, puede usarse, en lugar del isopropanol, etanol o metanol y el producto final puede purificarse por cristalización en etanol o metanol, en lugar de en isopropanol.

10. Para preparar el hidrocloreuro, en 300 ml de isopropanol se suspendieron 53 g (0,2 moles) de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol. A esto, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%) y 20 ml de agua destilada y se calentó la suspensión hasta que el pirazol se disolvió completamente. La solución caliente se pasó entonces a través de un filtro y el filtrado se dejó enfriar mientras se agitaba lentamente. Los cristales de hidrocloreuro formados se filtraron, se lavaron sobre un filtro con isopropanol y se secaron bajo vacío. Rendimiento: 51,8 g (86%). P.f.: descomposición a 260°C aproximadamente.

20. Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo anterior, se prepararon, a partir de los compuestos iniciales indicados, los siguientes compuestos:
De 2-metil-3-isonicotinoil-benzofurano. P.f. 80°C.
3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-metilpirazol P.f. 260°C.

25. De 2-n-butyl-3-isonicotinoil-benzofurano. P.f. 52°C
3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-n-butylpirazol. P.f. 238°C.
De 2-n-propil-3-isonicotinoil-benzofurano. P.e 145-150°C/
0,005 mm Hg.
3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-n-propilpirazol. P.f. 250°C

30. De 2-metil-3-isonicotinoil-5-metoxi-benzofurano. P.f. 45°C



3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-5-metilpirazol
P.f. 232°C.

De 2-etil-3-isonicotinoil-5-cloro-benzofurano P.f. 98°C

3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-clorofenil)-5-etilpirazol

5. P.f. 298°C

De 2-etil-3-isonicotinoil-5-metil-benzofurano P.f. (Hidro-
cloruro) 170°C (Descomp.)

3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-5-etilpirazol

P.f. 276°C.

10. De 2-etil-3-isonicotinoil-5-bromo-benzofurano P.f. 90°C

3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-bromofenil)-5-etilpirazol

P.f. 290°C.

De 2-isopropil-3-isonicotinoil-benzofureno P.f. (Hidroclo-
ruro) 165°C (descomp.)

15. 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-isopropilpirazol P.f.

222°C

De 3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 145°C

3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-isopropilpirazol P.f. 220°C.

EJEMPLO II

20. Preparación de 2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxi-5-etilpirazol.

En un matraz de un litro equipado con un conden-
sador ascendente, se colocaron 45 g (0,18 moles) de 2-etil-
3-isonicotinoilbenzofurano, 400 ml de etanol absoluto y

25. 27 g de metilhidrazina. La solución se refluyó durante 10
horas y se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente.

El precipitado formado se centrifugó, se lavó con una pe-
queña cantidad de etanol absoluto y se secó bajo vacío. El
producto resultante se recristalizó en etanol absoluto. De

30. este modo, se obtuvieron 33,9 g de 2-metil-3-(4-piridil)-4-



- 4 OCT. 1969

(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol, que fundía a 236°C.

Rendimiento: 68%.

5. Para preparar el hidrocloruro, en 250 ml de isopropanol se suspendieron 50 g (0,18 moles) de 2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol. A esto, se añadieron 16,2 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%) y la suspensión se calentó hasta que el pirazol se disolvió completamente. La suspensión caliente se pasó entonces a través de un filtro y el filtrado se dejó enfriar
10. mientras se agitaba lentamente. Los cristales de hidrocloruro formados se filtraron, se lavaron sobre un filtro con isopropanol y se secaron bajo vacío. Rendimiento: 45 g (80,3%). P.f.: descomposición a 230°C aproximadamente.

15. Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo anterior, se prepararon, a partir de los compuestos iniciales indicados, los siguientes compuestos:

De 2-metil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 80°C y metilhidrazina

2,5-dimetil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-pirazol

20. P.f. 213°C

De 2-isopropil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. (HCl) 165°C y metilhidrazina

2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-isopropilpirazol

P.f. 247°C

25. De 2-n-butil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 52°C y metilhidrazina

2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-n-butilpirazol

P.f. 126°C

30. De 2-metil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 80°C y etilhidrazina



- 2-etil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-metilpirazol
P.f. 158°C
De 2-etil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 58°C y etil-
hidrazina
5. 2,5-dietil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-pirazol
P.f. 191°C
De 2-n-butil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 52°C y etil-
hidrazina
2-etil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-n-butilpirazol
P.f. 163°C
10. De 2-etil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 58°C y n-pro-
pilhidrazina
2-n-propil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-etilpirazol
P.f. 175°C
15. De 2-metil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 80°C e iso-
propilhidrazina
2-isopropil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-metilpira-
zol P.f. 217°C
De 2-etil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 58°C e isopro-
pilhidrazina
20. 2-isopropil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-etilpira-
zol P.f. 172°C
De 2-isopropil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. (HCl)
165°C e isopropilhidrazina
25. 2,5-diisopropil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-pirazol
P.f. 177°C
De 2-n-butil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 52°C e iso-
propilhidrazina
2-isopropil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxfenil)-5-n-butil-
pirazol P.f. 164°C
- 30.

- 4 OCT.



De 2-etil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 58°C y n-butilhidrazina

2-n-butil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol
P.f. 170°C

5. De 2-isopropil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. (HCl) 165°C y n-butilhidrazina

2-n-butil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-isopropilpirazol P.f. 212°C

10. De 2-n-butil-3-isonicotinoil-benzofurano P.f. 52°C y n-butilhidrazina

2,5-n-dibutil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-pirazol
P.f. 121°C

EJEMPLO III

15. Mediante granulación y compresión de los siguientes ingredientes, se prepararon tabletas de acuerdo con las técnicas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
	3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol	200
	Lactosa	200
20.	Almidón de maiz	55
	Polivinilpirrolidona	20
	Talco	10
	Acido algínico	10
	Estearato de magnesio	3,5
25.	Acido silícico	<u>1,5</u>
		500 mg

EJEMPLO IV

30. De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se preparó un ungüento adecuado para aplicación

4 OCT. 1969



topical a partir de los siguientes ingredientes:

3-(4-piridil)-4-(2-hidroxiifenil)-5-etilpirazol	2 g
Base de unguento	<u>98 g</u>
	<u>100 g</u>

5. EJEMPLO V

De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepararon suspensiones para instilación nasal conteniendo 5 y 10% respectivamente de compuesto activo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>5 %</u>	<u>10 %</u>
3-(4-piridil)-4-(2-hidroxiifenil)-5-etil-		
. pirazol	5 g	10 g
Propilenglicol	5 g	5 g
Emulsión Antiespuma "AF"	0,1 g	0,1 g
15. Polisorbato 80	0,1 g	0,1 g
p-oxibenzoato de metilo (Nipagine)	0,1 g	0,1 g
p-oxibenzoato de propilo (Nipasol)	0,015 g	0,015g
Metilcelulosa 4000 cP.	0,65 g	0,5 g
Agua (dest.)	q.s. para	100 ml
		100 ml

20. EJEMPLO VI

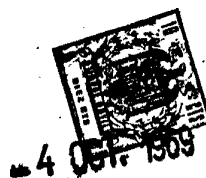
A partir de los siguientes ingredientes se preparó una solución al 1% para administración intranasal:

Hidrocioruro de 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxiifenil)-5-etilpirazol	1 g
25. Agua	para 100 ml

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 indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en

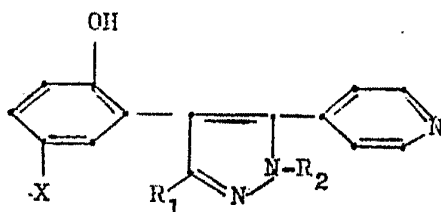
30..



5. cuento no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 47297 de fecha 4 de octubre de 1.968, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES ANTIVIRALES; caracterizándose por lo siguiente:

10. te:

1.- Procedimiento para la preparación de composiciones antivirales, caracterizado porque comprende asociar al menos un pirazol sustituido de fórmula general:



15. en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan ambos hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo y X represente hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, cloro o bromo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etil-pirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.



4 OCT.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-metilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 5.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-n-propilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 10.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-isopropilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 15.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-n-butilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 20.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-metilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 25.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 2-metil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 30.



5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 2-isopropil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende asociar 2-n-butil-3-(4-piridil)-4-(2-hidroxifenil)-5-etilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
15. 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el vehículo farmacéuticamente adecuado se compone de al menos un ingrediente elegido del grupo consistente en agua destilada, la lactosa, los almidones, el talco, el estearato de magnesio, la polivinilpirrolidina, el ácido algínico, el ácido silícico, un polioxietilenglicol, un ester mono-oleíco de sorbitan polihidroxietilado (20), el propilenglicol, la glicerina, un agente antiespumante a base de silicona, el p-oxibenzoato de metilo, el p-oxibenzoato de propilo, un agente emulsionante y un excipiente para ungüento tal como la vaselina, la lanolina, la parafina líquida y el alcohol cetílico.
20. 12.- Procedimiento para la preparación de composiciones antivirales; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 25.



Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 OCT. 1969

Madrid,

LABORATORIOS LABAZ.

GOMEZ ACEBO Y MODET
As. B. Firmado: F. Hernández Ruiz