

22 JUL



416165

Int. Cl.: C07D // A61K

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por veinte años,
para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DEL PIRAZOL", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS ROBERT, S.A., con domicilio social en Barcelona Avda. San Antonio María Claret, 158, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles, D.Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio, 23,- D.Jorge Ferrer Batlles, domiciliado en Barcelona, calle Vallmajor, 18, y D.Pedro Axerio Agneseti, domiciliado en Barcelona, calle Provenza, 420, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

El objeto de la presente solicitud es la obtención al estado de pureza del 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxi-pirazol, el cual presenta actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética.



416165

Para esta síntesis se parte de una hidrazina pirimidínica, concretamente de la 4-metil-6-metoxi-pirimidinil-hidrazina, preparada por primera vez por Van der Haeghe y Claesen ("Bull.Soc.Chim.Belg.", 68, 30-46, 1959).

5 Esta hidrazina se hace reaccionar con un éster cetónico, etilénico o acetilénico para dar origen a una pirazolona.

La realización práctica consiste en disolver la hidrazina, o cualquiera de sus derivados mono o bisustituidos simétricos, en un disolvente orgánico, preferentemente polar, y hacerlo reaccionar con un éster del ácido crotónico (1) obteniéndose una pirimidinil-metil-pirazolona, pudiéndose por oxidación de este compuesto con óxido de mercurio, obtener la correspondiente metil pirazolona.

10

15

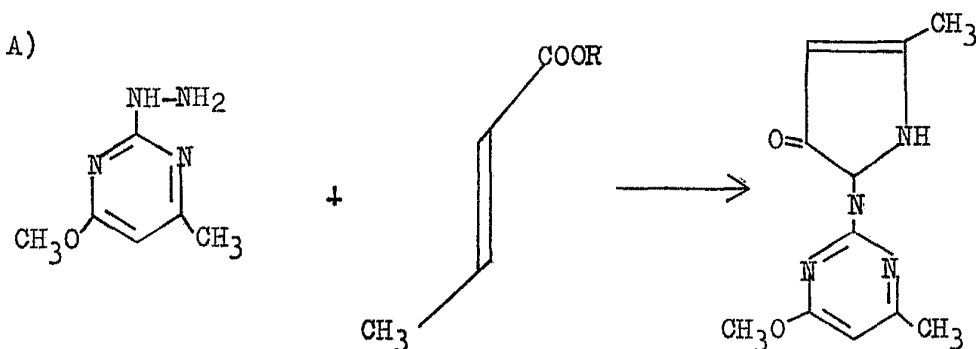
También se puede obtener directamente la metil-pirazolona haciendo reaccionar la hidrazina con un éster del ácido tetrólico (2).

Esquema de la reacción:

20

1

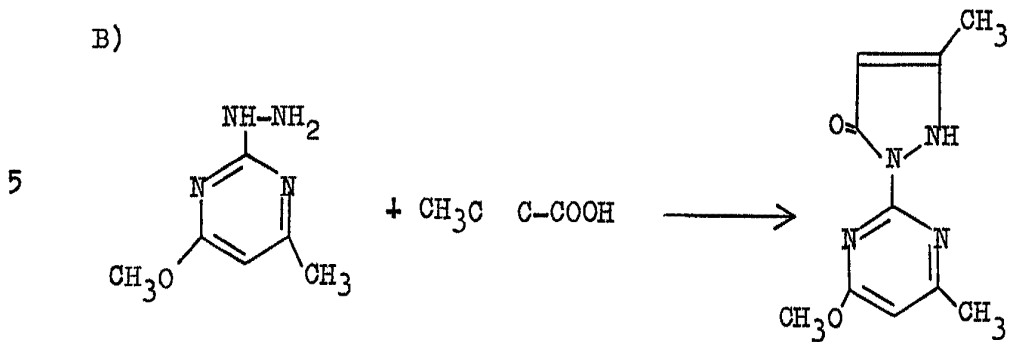
A)
25





2

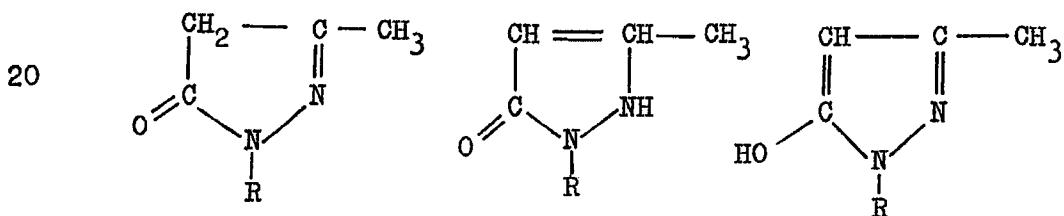
B)



Posee gran importancia técnica la metilación de este compuesto: 1-(4'metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3- metil-5 pirazolona.

15 Este compuesto como todas las pirazolonas en posición 5 presenta el fenómeno de la tautomería.

Según Knorr varias fórmulas límites pueden ser consideradas para interpretar la tautomería de los diversos derivados pirazolónicos:



Forma metilénica

Forma imínica

Forma enólica

25

siendo R un resto fenílico, pirimidínico, etc.

Se supone que la forma metilénica predomina en la 3-metil-5 pirazolona sustituida en la posición 1 con un radical fenilo o pirimidínico. La metilación en la posi-

416165

22



ción 2 justificaría la forma imínica. Sin embargo, -
todas las reacciones de la 3-metil pirazolona no se -
pueden interpretar satisfactoriamente por las anterio-
res fórmulas. Actualmente, la interpretación de Hennec
5 ka mediante resonancia magnética nuclear parece repre-
sentar mejor el conjunto de los fenómenos. Resultaría
que la tautomería y la mesomería de la 3-metil-5 pira-
zolona sustituida en la posición 1 correspondería a -
una tautomería doble, lo cual explica los diferentes -
10 productos metilados que se pueden producir a consecuen-
cia de la metilación.

En efecto, la metilación de esta pirazolona susti-
tuída en posición 1 con el núcleo pirimidínico, emple-
ando los métodos clásicos ya ensayados por Knorr para
15 metilar la 1-fenil-3 metil-5 pirazolona, es decir, em-
pleando yoduro de metilo, cloruro de metilo, sulfato -
de metilo, diazometano, etc., nos conducen siempre a -
una mezcla de isómeros en función de la tautomería del
núcleo pirazolónico.

20 El objeto de la presente invención se basa en el em-
pleo como agente metilante del ortoformiato de metilo,
reactivo específico para transformar la función cetóni-
ca en éster metílico enólico, con el que se obtiene un
solo isómero de la pirazolona metilada, con el metilo
25 en posición 5, que le confiere las propiedades analgés-
icas.

Para ello es suficiente disolver 1-(4'-metil-6'-me

22 JUN



416165

5 toxi-2 pirimidinil)-3-metil-5 pirazolona en un disolven
te anhidro no polar, añadir un pequeño exceso de orto-
formiato de metilo y una pequeña cantidad de un ácido -
sulfónico tal como el ácido p-toluensulfónico, o-toluen
10 sulfónico, bencensulfónico, etc. La reacción se efectúa
a temperatura ambiente y suele durar de una a dos horas.
En cuanto se aprecia la aparición en el seno del líqui-
do de una coloración amarillo-clara, se interrumpe la -
acción catalizadora del ácido sulfónico empleado, por
adición de unas gotas de piridina.

15 Seguidamente se recupera a presión reducida el disol
vente empleado, la piridina y el exceso de ortoformiato
de metilo. El residuo, que según la temperatura del ba-
ño puede ser sólido o líquido, se extrae por cromotogra
fía en columna, empleando como eluyente el éter isopro-
pílico.

20 Por concentración de la solución etérea, cristaliza
el 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-me-
toxi-pirazol, prácticamente exento de isómeros. Punto -
de fusión: 89°C-91°C.

25 Hecha la descripción del invento se describe a con-
tinuación un ejemplo práctico, no limitativo referido
al posible camino para su obtención según las líneas -
del procedimiento preconizado, industrializable, na-
turalmente, empleando cantidades mayores a las expues-
tas.

Ejemplo 1.- 10 gr de 1(4'-metil-6'-metoxi-2'-piri-

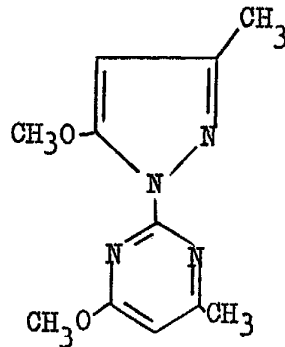
416165

27 JUN



midinil)-3-metil-5-pirazolona obtenida por condensación de la 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinil hidrazina con el ácido crofónico o el ácido tetrólico, se disuelven en 300 ml de benceno anhidro. Se agregan 10 ml de ortoformiato de metilo y 0,100 gr de ácido p-toluensulfónico. Se deja la mezcla a temperatura ambiente unas dos horas aproximadamente. En el momento en que la disolución adquiere una coloración amarillenta, se interrumpe la acción del catalizador - añadiendo unas gotas de piridina seca. A continuación se evapora a presión reducida el benceno, la piridina y el ortoformiato de metilo. El residuo se extrae con éter isopropílico cromatografiando al líquido etéreo en una columna de óxido de aluminio neutro. La alución se realiza con éter isopropílico. Por concentración de la solución etérea se separa cristalizando el éter metílico enólico de la 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-pirazolona, cuyo punto de fusión es de 89-91°C.

El producto obtenido es el 1-(4'-metil-6'-metoxi 2'-pirimidinil)-3-metil-5-metoxi-pirazol, se presenta como polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, con olor característico y sabor amargo. Poco soluble en agua, muy soluble en metanol, etanol y ácido clorhídrico diluído. La fórmula empírica es $C_{11}H_{14}O_2N_2$ y tiene un peso molecular de 234,27. La fórmula estructural:



5

10 se le conoce con el nombre comercial de Mepirizol.

Es un producto con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

15 Respecto a su actividad analgésica han sido realizadas experiencias con ratas a las que se les ha provocado dolor por medios electro-excitativos, experiencias que han demostrado que el Mepirizol es de 3 a 5 veces más activo que la aminopirina, analgésico ampliamente utilizado.

20 Se ha ensayado la actividad antiinflamatoria del Mepirizol frente a acciones inflamatorias provocadas experimentalmente por varios productos (carragenina, bradiquinina, histamina, etc.) hallándose una mayor efectividad en comparación a otros antiinflamatorios clásicos (fenilbutazona, aminopirina, aspirina, etc.).

25 La actividad antipirética del Mepirizol es del orden de un 50% de la correspondiente a la aminopirina.

Descrita la esencialidad de la invención de modo

416165



5 suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria que extracta, resume y completa a la memoria que antecede. |

NOTA REIVINDICATORIA

10 1ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DEL PIRAZOL", con actividad analgética, antiinflamatoria y antipirética, o procedimiento de obtención del éter metílico enólico de la 1-(4'-metil-6'-metoxi-2'-pirimidinil)-3-metil-5-pirazolona, caracterizado esencialmente por proceder a base de
15 la condensación de la 4-metil-6-metoxi-2-pirimidinil hidrazina con el ácido crotónico con posterior oxidación o con el ácido tetrólico, para obtención de la pirazolona, haciéndose reaccionar dicha cetona disuelta en benceno u otro disolvente no polar
20 tales como tolueno, tetrahidro furano, etc., con la ortoformiato de metilo, catalizando la reacción con una pequeña cantidad de un ácido sulfónico y - porque se utiliza un éster del ácido crotónico o un éster del ácido tetrólico, preferentemente los ésteres metílico o etílico, para realizar la reacción
25 de condensación con la hidrazina de partida y obtener así la pirazolona correspondiente.



416165

2ª.- Procedimiento, según la primera reivindicación caracterizado esencialmente por interrumpir - la reacción, una vez que esto se ha producido, con - piridina seca o con el empleo de otra base orgánica anhidra.

5

3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado esencialmente por evaporar a presión reducida, el solvente y los otros reactivos empleados en exceso, cristalizando el residuo del alcohol isopropílico previa cromatografía en columna.

10

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado esencialmente porque evita la formación de isómeros del núcleo pirazolónico al verificarse la reacción de la reivindicación primera.

15

5ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DEL PIRAZOL".

Todo ello tal y conforme queda descrito y reivindicado en la memoria y nota que antecede y que consta - de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras y debidamente foliadas.

20

Madrid, 22 de Junio de 1973