



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	449.557	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		= 3 JUL. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
75.20888	3 Julio 1975	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	- - -

24 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de polimetilen-4,5 pirazoles"

71 SOLICITANTE (S)

SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES ENZYMOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES - ENZYPHA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

15, rue G3o Chavez, 75020 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)

Jacques Bourdais y Jacques Maurice Armand Peyroux

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

E.4433 - RC/JPK/FL  
EX-RR-II

UNE A-4 MOD. 3105

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**CONCEDIDA**

-5 MAYO 1977

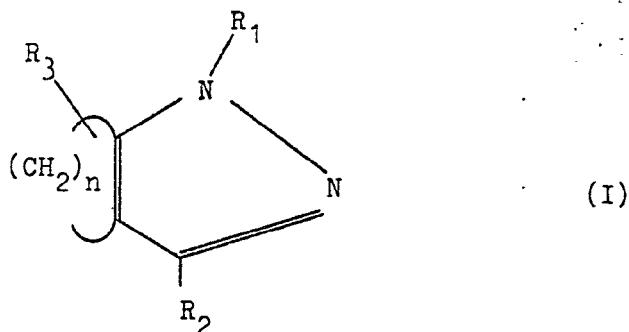
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES ENZYMOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES - ENZYPHA, de nacionalidad francesa, domiciliada en 15, rue Géo Chavez, 75020 París, Francia, por "Procedimiento de preparación de polimetilen-4,5 pirazoles", con prioridad de la solicitud francesa 75.20888 de fecha 3 Julio 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

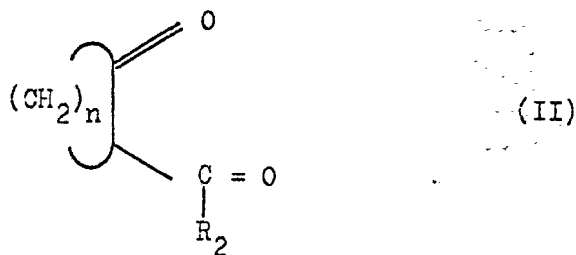
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos polimetilen-4,5 pirazoles que responden a la fórmula general (I): - - - - -



5.        en la cual:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o un núcleo fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por dos agrupaciones nitro, - - - - -
- 5. - R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclohexano, un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un grupo alquilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono, una agrupación metoxi o un átomo de halógeno, - - - - -
- 10. - R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y -  
- n vale 3 ó 4, no pudiendo sin embargo el conjunto (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) tomar los valores (H, fenilo, H) y (H, metilo, H) cuando n = 4. - - - - -

15. El procedimiento según la invención consiste en ciclizar una β-dicetona que responde a la fórmula (II): -



en la cual n y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I), por acción de un hidrato de hidracina que responde a la fórmula (III): - - - - -

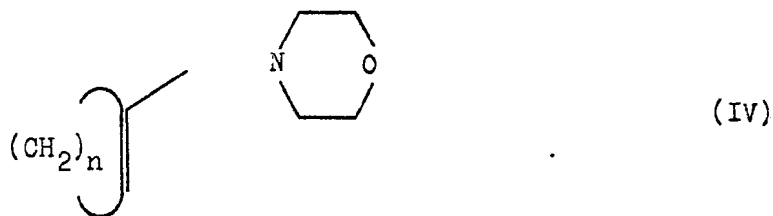


donde  $R_1$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I). -

Los compuestos de fórmula (II), en cuanto a ellos, son nuevos y se obtienen según el modo operatorio de B.

Eistert y R. Wessendorf (Berichte, 1961, 94, 2590) que consiste en tratar una enamina que responde a la fórmula (IV):

5.



con un cloruro de ácido de fórmula (V): - - - - -



hidrolizando después el compuesto así obtenido. - - - - -

Los compuestos de fórmula (IV), finalmente, resultan de la acción de la morfolina de fórmula (VI): - - - - -



10. sobre una ciclanona de fórmula (VII): - - - - -



según la técnica de S. HUNIG (Chem. Abst. 1961, 55, 10325).

La preparación siguiente se da a título de ejemplo para ilustrar la invención. - - - - -

EJEMPLO : Fenil-3 trimetilen-4,5 pirazol

5. Número de code : LR 141

• 1ª etapa : Morfolino-1-ciclopenteno-1

10. En un matraz coronado con un Dean-Stark, se coloca 1 mol de ciclopentanona, 1,5 moles de morfolina, 300 ml de benceno y 1,5 g de ácido paratoluensulfónico. Se lleva a reflujo hasta que la cantidad de agua retenida permanece constante. Después de enfriamiento, se evapora el benceno y se destila el residuo bajo vacío. (Eb<sub>18</sub> = 128 - 130°C - rendimiento = 90%). - - - - -

• 2ª etapa : Benzoil-2 ciclopentanona

15. A una solución de 0,1 moles de morfolino-1 ciclopenteno-1 preparado en la etapa precedente, en 160 ml de cloroformo anhidro, mantenido al abrigo de la humedad entre -25 y 0°C, se adicionan gota a gota bajo agitación, 0,11 mo

les de cloruro de benzoilo en 40 ml de cloroformo anhidro de manera que la temperatura no sobrepase de 5°C. - - - -

Terminada la adición, se continua agitando toda una noche a temperatura ambiente. - - - - -

5. Se adicionan a continuación 100 ml de una mezcla a partes iguales de ácido clorhídrico concentrado y agua. Se agita durante 3 horas y se lleva a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento se separa la fase clorofórmica, se lava con agua, se seca y se evapora el cloroformo. - - -

10. La benzoil-2 ciclopentanona se separa por destilación bajo presión reducida. ( $Eb_{18} = 175 - 180^{\circ}C$ ): - - - -

. 3ª etapa : Fenil-3 trimetilen-4,5 pirazol

15. La benzoil-2 ciclopentanona obtenida en la etapa precedente se disuelve en metanol y se trata con un ligero exceso de hidrato de hidracina, a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento, se adiciona agua a la mezcla y el producto precipita. Se purifica este último recristalizándolo en ciclohexano. - - - - -

.  $F = 145,5^{\circ}C$

20. Rendimiento global : 60%

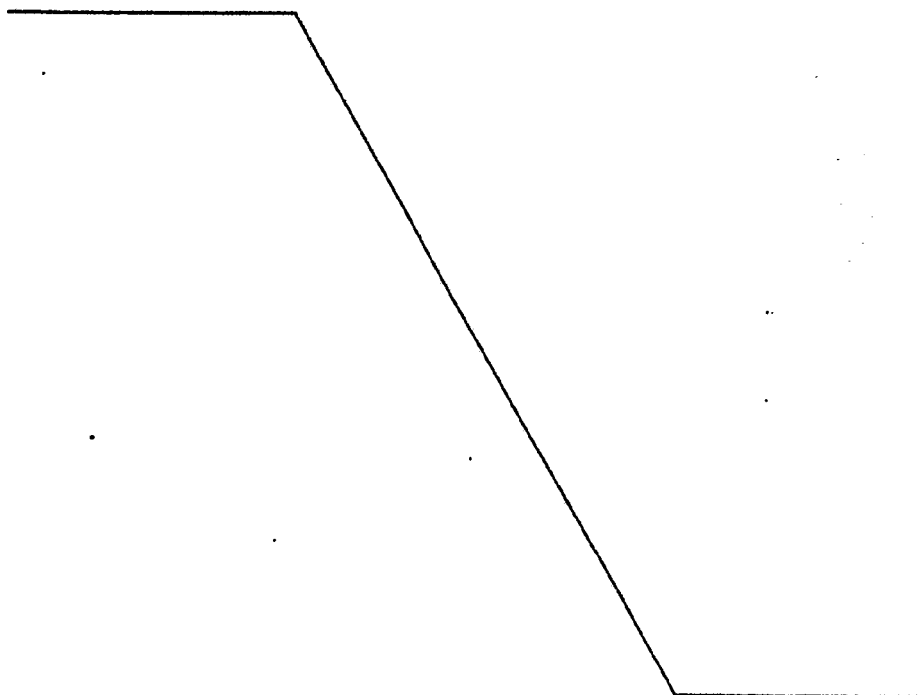
. Fórmula bruta :  $C_{12}H_{12}N_2$

. Análisis elemental :

	C	H	N
Calculado	78,23	6,56	15,20
Hallado	78,01	6,51	15,22

Los compuestos de fórmula (I), inscritos en las tablas I, II y III siguientes han sido preparados por un modo operatorio análogo al descrito a la tercera etapa del ejemplo. -----

5. Las características de los intermediarios de síntesis de fórmula (II), obtenidos por el modo operatorio de la segunda etapa según el ejemplo están consignados en la tabla IV. -----



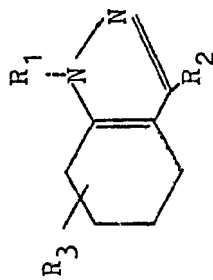


TABLA I

R<sub>3</sub> = H

Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental				
							C	H	N	Cl	
LRT 5	H		base	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	115,5	65	Calculado (%) Hallado (%)	73,66 73,72	7,06 7,02	12,27 12,29	- -
LRT 4	H		base	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Cl	123	62	Calculado (%) Hallado (%)	67,09 66,90	5,63 5,73	12,03 12,28	15,23 15,04
LR 170	H		base	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Cl	130	75	Calculado (%) Hallado (%)	67,09 67,04	5,63 5,52	12,03 11,80	15,23 15,83
LR 181	H		base	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Cl	134	47	Calculado (%) Hallado (%)	67,09 67,09	5,63 5,52	12,03 12,14	15,23 15,37
LR 198	H		Clorhidrato	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> Cl	145	40	Calculado (%) Hallado (%)	64,85 64,55	8,79 8,74	11,64 11,80	14,72 14,85
LR 169	H		base	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	106	40	Calculado (%) Hallado (%)	79,20 78,90	7,59 7,57	13,19 13,18	- -

TABLA I (continuación)

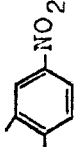


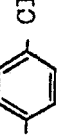

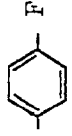
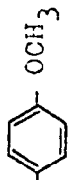
Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental				
							Calculado (%)	Hallado (%)	C	H	N
LRT 37	H	-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Clorhidrato	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> Cl	122	60	Calculado (%) Hallado (%)	59,84 59,83	8,54 8,45	13,96 14,22	17,66 17,67
LR 145	NO <sub>2</sub> 		base	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	175	55	Calculado (%) Hallado (%)	62,60 62,12	4,42 4,42	15,37 15,28	- -
LR 180	CH <sub>3</sub>		clorhidrato	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	130	50	Calculado (%) Hallado (%)	68,56 68,57	7,29 7,12	10,66 10,43	13,49 13,56
LR 178	CH <sub>3</sub>		base	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Cl	90	52	Calculado (%) Hallado (%)	68,15 68,30	6,13 6,13	11,35 11,43	14,37 14,44
LR 200	CH <sub>3</sub>		clorhidrato	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> Cl	148	47	Calculado (%) Hallado (%)	67,59 67,36	6,89 7,04	11,26 12,21	14,25 14,52

TABLA I (continuación)

Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental				
							C	H	N	Cl	
LRT 46	H		base	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> F	145	43	Calculado (%) Hallado (%)	6,06 6,10	12,94 12,94	- -	
LRT 58	CH <sub>3</sub>		clorhidrato	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> OCl	155*	56	Calculado (%) Hallado (%)	6,87 6,86	10,05 9,92	12,72 12,73	

\* sublimación a partir de 140°C

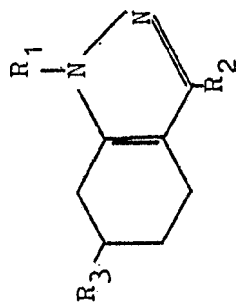


TABLA II

R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>

Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental				
							Calculado (%)	Hallado (%)	C	H	N
LR 190	H		base	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	163	55	Calculado (%) Hallado (%)	79,20 79,08	7,59 7,65	13,19 13,00	- -
LR 192	H		clorhidrato	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	140	57	Calculado (%) Hallado (%)	68,56 68,58	7,29 7,33	10,66 10,62	13,49 13,23
LR 189	CH <sub>3</sub>		clorhidrato	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	125	47	Calculado (%) Hallado (%)	68,56 68,65	7,29 7,30	10,66 10,89	13,49 13,68
LR 191	CH <sub>3</sub>		clorhidrato	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> Cl	114	40	Calculado (%) Hallado (%)	69,42 68,93	7,65 7,62	10,12 10,16	12,81 12,81

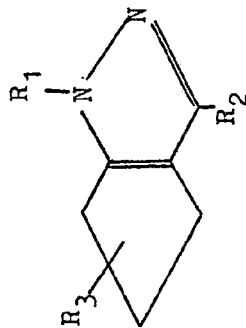
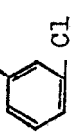

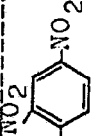

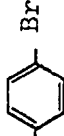


TABLA III

R<sub>3</sub> = H

Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
							C	H	N	Cl
LRT 36	H		base	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Cl	198	75	Calculado (%) Hallado (%)	5,07 5,24	12,81 12,92	16,21 16,50
LRT 35	H		base	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Cl	147	65	Calculado (%) Hallado (%)	5,07 5,16	12,31 12,85	16,21 16,25
LR 140	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	base	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	121	57	Calculado (%) Hallado (%)	8,88 8,99	20,57 20,69	-
LRT 19	H		base	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	130	60	Calculado (%) Hallado (%)	9,53 9,59	14,72 14,84	-
LRT 27	H		base	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	141	49	Calculado (%) Hallado (%)	6,59 6,78	13,09 13,16	-
LRT 31	CH <sub>3</sub>		base	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	110	52	Calculado (%) Hallado (%)	7,06 7,15	12,27 12,27	-

TABLA III (continuación)

Número de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma	Fórmula bruta	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental				
								C	H	N	Cl (Br)
LR 113		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	base	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	103	40	Calculado (%) Hallado (%)	59,79 59,81	5,01 5,08	9,96 10,13	25,21 24,93
LR 158	CH <sub>3</sub>		base	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	70	55	Calculado (%) Hallado (%)	78,75 78,50	7,11 7,10	14,13 14,03	- -
LR 146			base	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	229	50	Calculado (%) Hallado (%)	61,71 61,73	4,02 4,12	15,99 16,03	- -
LR 112		-CH <sub>3</sub>	base	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Br	89	40	Calculado (%) Hallado (%)	56,33 56,10	4,72 4,77	10,10 10,20	28,13 (Br) 28,68 (Br)

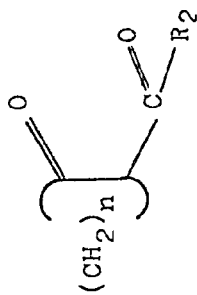
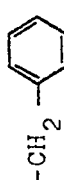
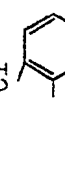
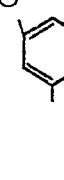
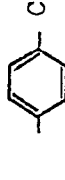
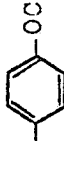


TABLA IV

R <sub>2</sub>	n	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental								
				Calculado (%)				Hallado (%)				
				C	H	Cl		C	H	Cl		
	4	171,1	80	77,75	7,45	-	-	-	76,67	7,15	-	-
	4	59,4	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	71,5	76	65,97	5,54	14,98	-	-	65,72	5,51	14,81	-
	3	68,2	80	64,72	4,98	15,92	-	-	64,82	4,96	16,13	-
	3	75,5	70	71,54	6,47	-	-	-	71,59	6,59	-	-

Los compuestos de fórmula (I) han sido ensayados en el animal de laboratorio y han mostrado propiedades analgésicas y antiinflamatorias. - - - - -

1º) Propiedades analgésicas

5. Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral en la rata 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de 0,20 ml de una solución hidroalcohólica de fenilbenzoquinona, son capaces de reducir el número de distensiones dolorosas que tienen lugar entre el quinto y el décimo minutos que siguen a la inyección del agente algógeno. -
- 10.

A título de ejemplos, se indican en la tabla V, siguiente, los resultados obtenidos por administración de diferentes compuestos de fórmula (I) y expresados según la notación graduada de Hendershat y Earsaith (J. Pharmacol. Exper. Therap. 125, p. 237, 1959). - - - - -

15.

TABLA V

Número de code del compuesto de ensayo	Dosis activa 50 <sup>x</sup> en mg/kg
LRT 5	40
LR 190	100
LR 189	64
LR 141	50

<sup>x</sup> dosis que disminuye en la mitad el efecto obtenido en los animales testigos.

2º) Propiedades antiinflamatorias

A.- Edema de la carragenina

5. La administración oral de los compuestos de fórmula (I) provoca una disminución del edema local provocado en la rata hembra según la técnica de Winter y col. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. III, 544-547, 1963) por la inyección subplantar, a nivel de la pata posterior, de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en la solución isotónica de cloruro de sodio. - - - - -

10. El edema es evaluado por pletismografía una hora y media y tres horas después de la inyección de carragenina que es a su vez efectuada 30 minutos después de la administración de los compuestos. - - - - -

15. Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla VI siguiente. - - - - -

TABLA VI

Número de code del compuesto ensayado	Dosis activa 50 (mg/kg)	
	1 h 30	3 h
LR 170	128	150
LR 189	120	145
LR 192	100	120
LR 141	30	50
LRT 27	160	-
LR 158	180	-

B.- Bolsas granulomatosas

5. Se mide el volumen del exudado provocado por la inyección en la rata, 5 días antes, de 125 mg de carragenina en suspensión en 1 ml de aceite de oliva en una bolsa de aire creada previamente por insuflación subcutánea de 25 ml de aire. - - - - -

Los compuestos de fórmula (I) ensayados se administran por vía oral simultáneamente a la inyección de la carragenina. - - - - -

10. El tratamiento se prosigue todos los días durante 5 días. - - - - -

Se determina la dosis activa 50 que permite obtener un volumen de exudado igual a la mitad del obtenido con animales testigos. - - - - -

15. Los resultados están recogidos en la tabla VII siguiente. - - - - -

TABLA VII

Número de code del compuesto ensayado	Dosis activa 50 (mg/kg)
LR 141	26

C.- Artritis experimentales con el adyuvante de Freund en la rata

5. La poliartritis es provocada en la rata según la técnica de Delbarre y col. (CR. Soc. Biol. 1968, 162, 58-62) por inyección subplantar, en una pata posterior, de 0,1 ml de una suspensión al 0,6% de *Mycobacterium Butyricum* muerto y secado en una emulsión acuosa de aceite de vaselina. -----

10. Los compuestos de fórmula (I) son administrados por vía oral a unos lotes de 10 animales durante 3 semanas (5 administraciones por semana), efectuándose la primera administración el día de la inyección de la suspensión de *Mycobacterium*. -----

15. La poliartritis se aprecia con la ayuda de un índice proporcional a la intensidad de las lesiones. -----

Los resultados obtenidos con dos compuestos según la invención y un compuesto de referencia notoriamente conocido por su actividad antiinflamatoria, la fenilbutazona, están recogidos en la tabla VIII. -----

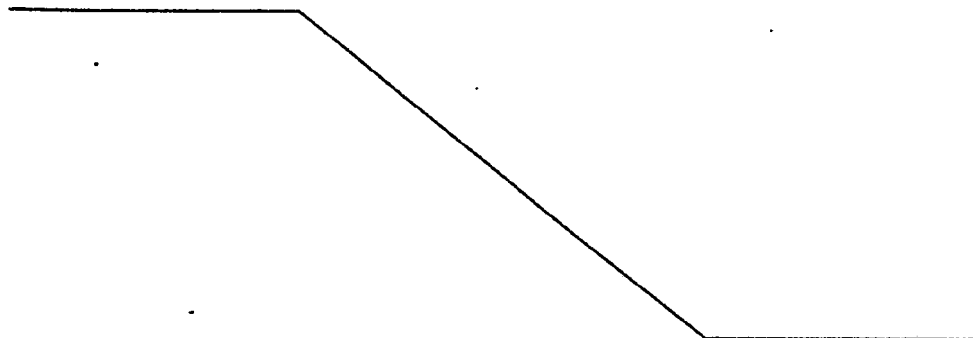


TABLA VIII

Compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Indice de artritis media a la 3 <sup>a</sup> semana	
		16 <sup>o</sup> día m ± s <sub>m</sub>	19 <sup>o</sup> día m ± s <sub>m</sub>
Testigo	0	9,90 ± 3,25	12,32 ± 2,05
LR 141	15	5,90 ± 4,50 <sup>x</sup>	8,25 ± 4,22 <sup>xx</sup>
	30	5,90 ± 4,60 <sup>x</sup>	10,25 ± 4,44 NS
	60	9,40 ± 3,16 NS	12,05 ± 1,81 NS
Fenilbutazona	45	5,80 ± 3,64 <sup>xx</sup>	11,95 ± 3,26 NS
x diferencia significativa con P = 0,05 xx diferencia significativa con P = 0,01 NS diferencia no significativa			

Además, siendo los compuestos de fórmula (I) poco tóxicos, como destaca de la tabla IX siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficiente para estos compuestos para permitir su utilización en terapéutica. - - - - -

5.

La toxicidad aguda ha sido determinada en la rata convencional de un peso medio de 20 g. Los compuestos según la invención se administran por vía oral y la mortalidad está determinada 5 días después de esta administración. - - -

TABLA IX

Número de code del compuesto ensayado	DL 50 (mg/kg)
LRT 5	2 680
LR 141	1 100
LRT 46 LR 178 LR 113 LR 145 LR 181 LR 146 LRT 4 LRT 35 LR 200 LR 180 LR 170 LR 112 LRT 31 LR 190 LRT 36 LR 189 LR 169	>2 000 " " " " " " " " " " " " " " "
LR 191 LR 198 LR 158 LRT 27 LRT 19 LRT 58	1 000 - 2 000 " " " " "
LR 192	1 000
LRT 37	1 000
LR 140	100 - 500

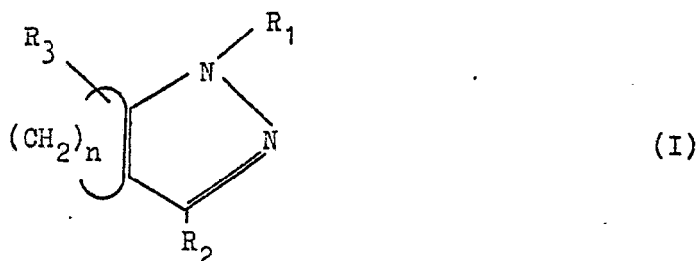
Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas crónicas, de las algías neuromusculares y, de una manera general, de cualquier síndrome inflamatorio. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

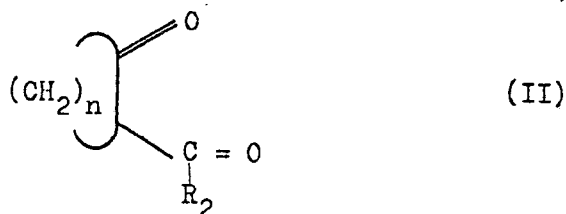
5. 1.- Procedimiento de preparación de polimetilen-4,5 pirazoles, que responden a la fórmula general siguiente: -



en la cual:

10. - R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o un núcleo fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por dos agrupaciones nitro, - - - - -
15. - R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclohexano, un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un grupo alquilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono, una agrupación metoxi o por un átomo de halógeno o un grupo bencilo, - - -
- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y
- n vale 3 ó 4, no pudiendo sin embargo el conjunto (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>,

R<sub>3</sub>) tomar los valores (H, fenilo, H) y (H, metilo, H) cuando de n = 4, caracterizado porque consiste en ciclizar una β-dicetona que responde a la fórmula general (II): - - - -

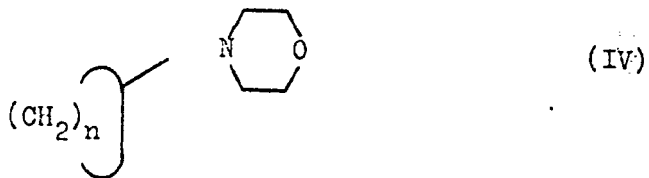


5. en la cual n y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I), por acción de un hidrato de hidracina que responde a la fórmula general (III): - - - - -



donde R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que en la fórmula (I). -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula (II) se obtienen tratando una enamina que responde a la fórmula (IV) - -



con un cloruro de ácido de fórmula (V): - - - - -



hidrolizando después el compuesto así obtenido. - - - - -

3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE POLIMETILEN-4,5  
PIRAZOLES". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintidós hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, - 3 III 1976  
P. A. M. CURELL SUÑOL



mcm.