

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	482002	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28-6-79	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 28 28 529.2	29-6-78	Rep. Fed. Alemana

CADUCADO

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO2D 23/20, AG1K 31/415	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS 5-FENILPIRAZOLICOS"

71 SOLICITANTE (S)	
KALI-CHEMIE PHARMA GMBH	21-PA/Dr. Ha/Ka P 28 28 529.2

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Henning Heinemann, Dr. Wolfgang Milkowski, Dr. Horst Zeugner, Dr. Reinhard Hempel y Dr. Dieter Weiser

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 71.814)

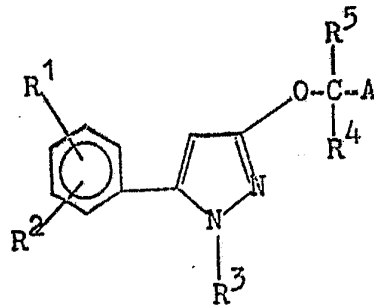
1 La invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos derivados 5-fenilpirazólicos y a
sus sales farmacológicamente compatibles.

5 A la presente invención le incumbe la misión de
crear nuevos derivados 5-fenilpirazólicos con valiosas pro-
piedades farmacológicas y terapéuticas.

10 En efecto, se ha hallado sorprendentemente que
los nuevos compuestos poseen un efecto hipolipidémico en la
sangre, sin producir una aumentada inclusión de grasa en
las células hepáticas y sin aumentar el peso del hígado.

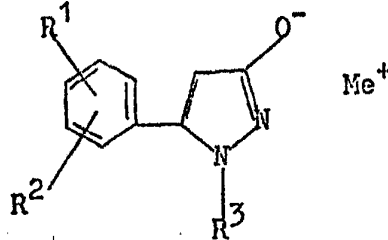
Además de ello, estos compuestos poseen propieda-
des antialérgicas, especialmente en caso de administración
por vía peroral.

15 El procedimiento para la preparación de los nue-
vos derivados 5-fenilpirazólicos de la fórmula I

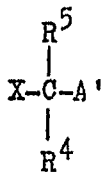


20 donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y significan
un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo trifluorometi-
lo, R³ es un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, bencilo
25 o alcoholilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, el cual puede

1 sor de cadena recta, ramificado o cíclico, R^4 es un átomo
 de hidrógeno o un radical metilo, R^5 es un radical alcoholo
 con 1 hasta 4 átomos de carbono, de cadena recta o ramifica
 do, y A es carboxilo, alcoxicarbonilo, donde el radical al-
 5 coxi tiene 1 hasta 4 átomos de carbono y es de cadena recta
 o ramificado, ciano, aminocarbonilo, monoalcoholaminocarbo-
 nilo o dialcoholaminocarbonilo con radicales alcoholo con 1
 hasta 3 átomos de carbono, así como las sales farmacológica
 mente compatibles de los ácidos, se caracteriza porque se
 10 hace reaccionar una sal de metal alcalino de la 3-fenilpirra-
 zolin-5-ona de la fórmula II



15 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados mencionados ante-
 riormente y Me^+ es un ión de metal alcalino, con un compues-
 to de la fórmula III



20 donde R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anterior-
 mente, A' es un grupo alcoxicarbonilo, ciano o un grupo ami-
 nocarbonilo, eventualmente sustituido, y X es un átomo de
 25 halógeno, preferentemente cloro o bromo, para formar un com

1 puesto de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen
los significados mencionados anteriormente y A es un grupo
ciano, alcóxicarbonilo, o un grupo aminocarbonilo eventual-
mente sustituido, en caso deseado se hidroliza un derivado
5 de ácido para formar el ácido libre o su sal fisiológicamen-
te compatible, y a continuación, si se desea, se transforma
uno de los compuestos de la fórmula I, en que A tiene el
significado de carboxilo, alcóxicarbonilo o ciano, en un
compuesto de la fórmula I, en donde A es aminocarbonilo, no
10 noalcoholaminocarbonilo o dialcoholaminocarbonilo del signi-
ficado arriba mencionado.

Un éster de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5
y R^6 tienen los significados mencionados anteriormente y R^3
es un átomo de hidrógeno, se puede transformar, de forma en
15 sí conocida, en el correspondiente éster, en donde R^3 es al-
coholo, cicloalcoholo o bencilo. Como radicales alcoholo de
bajo peso molecular entran en consideración para R^3 radica-
les alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono, los cuales
son de cadena recta o ramificados, tales como metilo, eti-
20 lo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo,
ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbuti-
lo, 3-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, hexilo, 2-he-
xilo, 1,1-dimetilbutilo. Son especialmente preferidos meti-
lo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo. Como ra-
25 dicales cicloalcoholo son adecuados preferentemente ciclo-

1 pentilo y ciclohexilo. Como R⁵ son adecuados los radicales
alcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, siendo preferidos
metilo, etilo, propilo e isopropilo. Radicales alcoxi ade-
5 cuados son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o iso-
butoxi. Son preferidos los radicales metoxi y etoxi. En el
radical dialcoholaminocarbonilo pueden ser iguales o dife-
rentes los radicales alcohilo de cadena recta o ramifica-
dos. Objeto de la invención son además procedimientos para
la preparación de los compuestos de la fórmula general I.

10 El modo de procedimiento, definido anteriormente,
del procedimiento conforme a la invención constituye una al-
coholación, conocida en sí, en el átomo de oxígeno en posi-
ción 5 de la pirazolinona. En tal caso se lleva ventajosa-
mente a reacción una sal de metal alcalino de la 3-fenilpi-
15 razolin-5-ona con el halogenuro de la fórmula III. La reac-
ción se realiza convenientemente en un disolvente inerte,
por ejemplo, dimetilformamida, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxi-
do o tolueno, entre 0°C y el punto de ebullición del disol-
vente, preferentemente entre 60 y 80°C. En caso del empleo
20 de la pirazolinona no metalizada se trabaja en presencia de
un catalizador básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxi-
do de potasio, metilato de sodio, etilato de sodio, ter-bu-
tilato de potasio. Como disolventes inertes son adecuados
dimetilformamida, tolueno o alcoholes de bajo peso molecu-
25 lar, sólo o en mezcla con agua. No obstante, se pueden em-

1 emplear también hidruros de metales alcalinos, preferentemen-
te hidruro de sodio, amidas de metales alcalinos, tales co-
mo amida de sodio o diisopropilamida de litio y utilizar di-
solventes tales como tolueno, xileno, tetrahidrofurano,
5 1,4-dioxano, éter, sulfolanodimetilsulfóxido o hexametil-
triamida de ácido fosfórico.

Las 3-fenilpirazolin-5-onas que sirven como mate-
riales de partida son conocidas o pueden obtenerse según mé-
todos conocidos. Sus sales de metales alcalinos pueden ha-
10 cerse reaccionar, con o sin aislamiento, con el cloruro,
bromuro o yoduro, especialmente con el cloruro o bromuro,
de la fórmula III.

La hidrólisis de los ésteres, nitrilos o amidas
de la fórmula I puede efectuarse en medio ácido o alcalino.
15 Para la hidrólisis ácida son adecuados ácido clorhídrico o
ácido sulfúrico diluidos a temperaturas de 60 hasta 100°C.
Disolventes adecuados son alcoholes inferiores, tetrahidro-
furano, 1,4-dioxano, solos o en mezcla con agua. La hidróli-
sis básica se efectúa preferentemente con un álcali acuoso,
20 por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbo-
nato de potasio o carbonato de sodio a una temperatura com-
prendida entre 15 y 100°C, preferentemente entre 40 y 60°C,
y proporciona la correspondiente sal de metal alcalino del
ácido carboxílico de la fórmula general I.

25 Los modos de procedimiento citados a continuación

1 del procedimiento conforme a la invención, se refieren a modificaciones de la función en posición extrema en la cadena lateral de un compuesto de la fórmula I.

5 Así, un modo de procedimiento tiene como objeto la transformación del grupo carboxilo en el grupo amido eventualmente sustituido. La transformación de una función ácido en una función amida puede producirse de manera conocida en sí directamente mediante reacción del ácido libre con amoníaco o con alcoholaminas primarias o secundarias.

10 Es ventajoso realizar esta transformación en dos etapas, transformando el ácido primeramente en un derivado reactivo adecuado para la preparación de amidas de ácidos, por ejemplo en un halogenuro de ácido, especialmente en cloruro de ácido, o también en un anhídrido de ácido reactivo, después de lo cual el cloruro de ácido o anhídrido de ácido es

15 hecho reaccionar a continuación "in situ" con amoníaco o con la alcoholamina.

La transformación en un cloruro de ácido puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con pentacloruro de fósforo o con cloruro de tionilo. La reacción se

201 realizará convenientemente sin disolvente o en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, a temperaturas, que se encuentran en la proximidad de la temperatura ambiente, por ejemplo entre -20 y $+30^{\circ}\text{C}$. Para la prepara

25

1 ción del anhídrido de ácido se hace reaccionar el ácido con
venientemente con un éster alcohólico de ácido clorofórmico,
por ejemplo con el éster etílico. La temperatura de reac-
5 ción se encuentra convenientemente entre -5°C y la tempera-
tura ambiente. Como medio de reacción puede servir un disol-
vente inerte, por ejemplo cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano,
dimetilformamida.

La reacción con amoníaco o con una alcohilamina, primaria o secundaria del cloruro de ácido o del anhídrido
10 de ácido formado se efectúa ventajosamente a una temperatura
comprendida entre -5°C y la temperatura ambiente y en un
disolvente, tal como agua, cloroformo, tolueno, tetrahidro-
furano, dimetilformamida y mezclas de los mismos. Puede ser
15 ventajoso emplear la amina utilizada para la reacción en ex-
ceso como reactivo fijador de ácidos o realizar la reacción
en presencia de otros reactivos fijadores de ácidos, tales
como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio,
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina o pi-
ridina. Utilizadas en exceso, las aminas pueden servir ade-
20 más como disolventes.

Según otro modo de procedimiento son hidrolizados nitrilos de la fórmula I según métodos conocidos en sí para
formar las correspondientes amidas primarias de la fórmula
I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los significados
25 indicados anteriormente. La reacción puede efectuarse en

1 ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sul-
fúrico, ácido fosfórico o también con cloruro de hidrógeno,
en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol inferior tal
5 como etanol, asimismo en condiciones alcalinas, por ejemplo
con hidróxido de sodio o de potasio, eventualmente con adi-
ción de peróxido de hidrógeno y en un disolvente adecuado,
tal como agua, 1,4-dioxano, cloroformo, tolueno o mezclas
de los mismos. Las temperaturas de reacción se encuentran
entre 25 y 100°C, preferentemente entre 40 y 80°C.

10 Según otro modo de procedimiento pueden prepararse
se las correspondientes amidas mediante amonólisis o aminó-
lisis de ésteres de la fórmula I de manera conocida en sí
mediante tratamiento con amoníaco o con una alcoholamina
primaria o secundaria a presión normal o a presión elevada.
15 En tal caso se trabaja convenientemente en un disolvente or-
gánico inerte, por ejemplo en un alcohol inferior, tal como
etanol, en un hidrocarburo, tal como benceno, o en un hidro-
carburo clorado, tal como cloroformo. Se pueden utilizar
eventualmente también soluciones acuosas de amoníaco o de
20 la amina. La temperatura de reacción se encuentra por lo ge-
neral entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C
y es dependiente del disolvente empleado. Utilizadas en ex-
ceso, las aminas pueden servir también como disolventes.

25 Del anterior esquema de procedimiento resulta que
también existe una posibilidad de preparación de las amidas

1 eventualmente sustituidas partiendo de los ácidos y pasando
por los ésteres.

Un modo de procedimiento es una posibilidad alter
nativa de preparación de los ésteres de la fórmula I, en
5 donde R^3 es un radical alcohilo, cicloalcohilo o bencilo, a
partir de los ésteres, en los cuales R^3 es un átomo de hi-
drógeno. La reacción puede efectuarse llevando a reacción
el éster en un disolvente adecuado a temperaturas comprendi
das entre temperatura ambiente y 100°C , preferentemente en-
10 tre 60 y 80°C , con una base fuerte, por ejemplo un alcohola
to de metal alcalino, tal como metilato de sodio, etilato
de sodio o ter-butolato de potasio, una amida de metal alcali
no, tal como amida de sodio o diisopropilamida de litio,
o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, y
15 a continuación mezclando la solución de reacción con un com
puesto R^3-X , teniendo R^3 el significado mencionado anterior
mente y representando X un halógeno, preferentemente cloro,
bromo y yodo, pero también un radical ácido orgánico reacti
vo, tal como el grupo tosiloxi o mesiloxi. Disolventes ade-
20 cuados son por ejemplo tolueno, xileno, dimetilformamida o
dietilenglicoldimetiléter; se emplea ventajosamente tolueno
o dimetilformamida.

Como sales farmacológicamente compatibles de los
ácidos de la fórmula I entran en consideración las de sodio,
25 amonio, calcio o magnesio, y además por ejemplo las de mor-

1 folina o etanolamina.

Las sustancias conformes a la invención y sus sales tienen propiedades terapéuticas valiosas. Esto se puede mostrar con ayuda de los siguientes resultados de ensayo.

5 Descripción de los métodos de investigación farmacológicos

1.) Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de 7 días fue determinada después una única administración a un ratón NERI blanco, en ayunas. El cálculo de los valores DL_{50} se efectuó por medio de tratamiento electrónico de datos mediante un análisis Probit (L. Cavalli-Sforza, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, páginas 153 y siguientes).

2.) Ensayos con animales

15 En ratas Sprague-Dawley machos con hiperlipidemia dietética (dieta de Handler exenta de ácido orótico; S.B. Standerfer y P. Handler, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 90, 270 (1955); adición de 2% de colesteroína y 1% de ácido cólico) fue investigado en comparación con clofibrato el efecto hipolipidémico de la sustancia de ensayo según la disposición de experimentación de B. Blank, F.R. Pfeiffer, C.M. Greenberg y J.F. Kerwin, (J. med. Chem. 6, 650 (1963)).

20 La sustancia de ensayo fue administrada durante un período de tiempo de 4 semanas en dosificaciones de 100 y 200 mg/kg de peso corporal por vía oral diariamente por

1 medio de sonda gástrica en 10 ml de una solución de traga-
canto al 1%. Se administró correspondientemente clofibrato
en dosificaciones de 100 y 200 mg/kg. Los animales testigo
recibieron 10 ml del líquido vehículo tragacanto/kg de peso
5 corporal por medio de sonda gástrica.

Cada uno de los grupos constaba de 20 animales;
el peso del hígado fue comprobado y comparado.

3.) Investigaciones clínico-químicas

10 La extracción de sangre se efectuó por anestesia
ligera causada con éter a partir del plexo venoso retrócul-
bar.

La determinación de la colessterina total se reali-
zó con el extracto de Folch-Sperry según Zöllner y Eberhagen
(véase "Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut", pá-
15 ginas 38 y 286, editorial Springer, Berlín, 1965), y con el
método según Zak y colaboradores (véase Am. J. Clin. Path.
24, 1.307 (1954)).

La determinación de los triglicéridos se efectuó
con el extracto de Folch y Sperry según el método de Eggs-
20 tein y Kreutz (véase Klin. Wschr. 44, 262 (1966)), modifica-
do por Schmidt y Dahl (véase J. Klin. Chem. y Klin. Biochem.
6, 151 (1968)).

Comprobación estadística

Fueron realizados análisis de varianza y ensayo t
25 de Student. Como límite de significancia sirvió $p \leq 0,01$.

1 Como sustancia de ensayo sirve el compuesto
1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol (sustan-
cia A).

5 La recopilación siguiente muestra el efecto de es-
te compuesto en diferentes dosificaciones sobre los lípidos,
colesterina y triglicéridos del suero, así como sobre el pe-
so del hígado. Para la comparación está contrapuesto en la
tabla 1 el efecto de Clofibrato (éster etílico de ácido
10 α -(para-clorofenoxi)- α -metil-propiónico).

10 Tabla 1

	Colesterina total del suero milimoles/li- tro	Triglicé- ridos del suero milimo- les/litro	Peso del hígado g/100 g
15 Testigo	15,2 \pm 2,4	1,04 \pm 0,34	7,3 \pm 0,7
Sustancia A* 100 mg/kg	6,8 \pm 2,4	0,83 \pm 0,20	7,2 \pm 0,6
Sustancia A* 200 mg/kg	5,5 \pm 1,4	0,70 \pm 0,16	7,4 \pm 0,7
20 Clofibrato** 100 mg/kg	6,9 \pm 2,1	0,90 \pm 0,16	8,2 \pm 0,9
Clofibrato*** 200 mg/kg	5,9 \pm 1,7	0,86 \pm 0,66	8,2 \pm 0,7

* DL₅₀ vía peroral > 1470 mg/kg (vía intraperitoneal 571)

25 ** DL₅₀ vía peroral > 1470 mg/kg (vía intraperitoneal 566)

1 A partir de la recopilación puede reconocerse que
el 1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol tie-
ne propiedades hipolipidémicas excelentes. Frente al agente
5 terapéutico más habitual, Clofibrato, este compuesto se dis-
tingue por un efecto reductor más intenso sobre los paráme-
tros del suero colessterina y triglicéridos. Una ventaja
esencial de esta sustancia consiste en que no provoca ningun
na clase de alteraciones del hígado, tales como aumento del
10 peso del hígado y aumento del tamaño de las células hepáti-
cas, mientras que con el tratamiento con los agentes tera-
péuticos conocidos del tipo de Clofibrato aparecen aumentos
de tamaño del hígado y proliferaciones de células hepáti-
cas.

15 Mediante el necesario tratamiento a largo plazo
de perturbaciones del metabolismo de grasas (hiperlipopro-
teinemias) las alteraciones del hígado son fenómenos secun-
darios indeseados y no carentes de peligro.

20 Compuestos conformes a la invención de este tipo
son adecuados a causa del efecto hipolipidémico y de la in-
fluencia no nociva sobre el hígado como excelentes agentes
terapéuticos a largo plazo con la indicación de hiperlipide-
mias.

4.) Determinación de la hipotrigliceridemia

25 Los compuestos fueron investigados en cuanto a
propiedades de hipotrigliceridemia en una rata no tra-

1 - tada durante un período de tiempo de 4 días. Las sustancias
 fueron administradas en la dosificación de 200 mg/kg por me-
 dio de sonda gástrica en 5 ml de solución de tragacanto al
 1%. La extracción de sangre se efectuó por anestesia ligera
 5 causada con éter a partir del plexo venoso retrobulbar. Los
 triglicéridos del suero fueron determinados según Eggstein
 y Kreutz (Klin. Wschr. 44, 262 (1966)). Cada uno de los gru-
 pos constaba de 10 animales. La comprobación estadística se
 efectuó según el ensayo t de Student. Como límite de signi-
 ficancia sirvió $p \leq 0,01$.

La disminución de triglicéridos por medio de las
 sustancias investigadas en porcentaje frente al testigo puede
 verse en la tabla 2.

Toxicidades de las sustancias indicadas en la tabla 2:

15	Sustancia nº	DL ₅₀ por vía oral mg/kg	DL ₅₀ por vía intraperito- neal mg/kg
	1	> 1470	684
	2	> 1470	> 100
20	3-8	> 300	> 100

25

23059

1

Tabla 2

	Sustancias	Disminución de triglicéridos en %
5	5-fenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	15
	1-fenil-5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocarbo nilpropil-2-oxi)-pirazol	20
	1-fenil-5-(3-clorofenil)-3-(2-aminocarbo nilpropil-2-oxi)-pirazol	30
10	5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocarbonilpro- pil-2-oxi)-pirazol	15
	1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocar- bonilpropil-2-oxi)-pirazol	15
	1-fenil-5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbo nilpropil-2-oxi)-pirazol	20
	5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)- pirazol	25
15	1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil- 2-oxi)-pirazol	30

De la tabla 2 puede deducirse que estas sustan-
cias conformes a la invención se distinguen por una hipotri-
gliceridemia selectiva. Los agentes terapéuticos usua-
les actualmente (Clofibrato y ácido nicotínico) no poseen
esta selectividad. Por consiguiente, resulta una posibili-
dad de tratar adecuada y eficazmente hipertrigliceridémias
endógenas así como también exógenas con estos compuestos.

Las sustancias conformes a la invención poseen
también buenas propiedades antialérgicas.

23059

1 Así, por ejemplo, el 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y el 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y sus sales manifiestan además
 5 de una pequeña toxicidad una pronunciada actividad antianafiláctica peroral, tal como pudo manifestarse en animales de ensayo por medio del ensayo PCA (reacción de anafilaxia cutánea pasiva). Los nuevos compuestos son especialmente adecuados a causa de su actividad antianafiláctica oral para el tratamiento de reacciones alérgicas.

10 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales pueden incorporarse de manera conocida en sí en las formas de preparación farmacéuticas usuales, por ejemplo en soluciones, supositorios, tabletas, cápsulas o grageas. La dosis individual para adultos, en el caso de administración
 15 por vía oral, es de 20 hasta 200 mg.

Ejemplo I

Tabletas con 200 mg de 1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol como sustancia activa.

1 tableta contiene:

20	Sustancia activa	200 mg)	
	Fécula de maíz	40 mg)	granulado
	Amijel	20 mg)	
	Almidón de maíz	8 mg)	
	Estearato de magnesio	4 mg)	adición

25 Procedimiento de preparación: Se mezclan entre sí la sustan

1 -cia activa, la fécula de maíz y el Amijel (fécula de maíz
previamente gelatinizada) y a continuación se granulan con
32 ml de agua destilada por 200 g de sustancia activa. El
5 granulado húmedo se hace pasar a través de un tamiz de 2,5
mm y después es secado durante la noche a una temperatura
de 40°C sobre parrillas o soleras. El granulado secado se
hace pasar luego a través de un tamiz de 2,0 mm. Después
del mezclado de la fécula de maíz y del estearato de magne-
sio la mezcla es prensada para formar tabletas con un peso
10 de 272 mg.

Ejemplo II

Tabletas con 20 mg de 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-
-oxi)-pirazol, sal sódica, como sustancia activa.

1 tableta contiene:

15	Sustancia activa	, 20 mg)	
	Lactosa	80 mg)	
	Fécula de maíz	60 mg)	granulado
	Gelatina	3 mg)	
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>	adición
20		165 mg	

Procedimiento de preparación: La sustancia activa, la lacto-
sa y la fécula de maíz son mezclados entre sí y después gra-
nulados con una solución acuosa al 7,5% de gelatina. La ma-
sa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 1,6 mm y
25 después del secado durante la noche a 40°C sobre parrillas

1 o soleras se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm. El
granulado es mezclado con el estearato de magnesio y des-
pués es prensado para formar tabletas con un peso de 165
mg.

5 Los siguientes ejemplos sirven para la explica-
ción de la invención.

Ejemplo 1 (preparación del éster)

47,2 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona son disueltos en 300
ml de dimetilformamida y mezclados con agitación a 80°C con
10 6 g de hidruro de sodio (al 80%). Después de 30 minutos se
añaden gota a gota 39 g de éster etílico de ácido 2-bromo-
-2-metilpropiónico en 50 ml de dimetilformamida. Después de
agitar durante 24 horas, el disolvente es eliminado a pre-
sión reducida y el residuo es recogido con acetato de eti-
15 lo. A partir de la fase orgánica se cristalizan restos de
2,3-difenilpirazolin-5-ona no reaccionados y se les separa.
El residuo oleoso remanente después de concentrar por evapo-
ración el disolvente, cristaliza en ciclohexano/éter. Se ob-
tienen 45,3 g (64,7% de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-eto-
20 xicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con un punto de fusión (p.
f.) de 60-61°C.

En condiciones de reacción adecuadas, mediante
reacción de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropióni-
co con 2-fenil-3-(4-clorofenil)-pirazolin-5-ona
25 2-fenil-3-(3,4-diclorofenil)-pirazolin-5-ona

1	3-fenilpirazolin-5-ona	
	3-(4-clorofenil)-pirazolin-5-ona	
	3-(3,4-diclorofenil)-pirazolin-5-ona	
	3-(2-clorofenil)-pirazolin-5-ona	
5	3-(4-trifluorometilfenil)-pirazolin-5-ona	
	pueden obtenerse los siguientes compuestos:	
		P.f., °C
	1-fenil-5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonil-propil-2-oxi)-pirazol	49- 50
10	1-fenil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	95- 96
	5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	78- 79
	5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	104-105
	5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	118-119
15	5-(2-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	aceite
	5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	aceite
	Con el correspondiente éster isopropílico o metílico se pueden preparar, por ejemplo:	
20	1,5-difenil-3-(2-isopropiloxycarbonil-propil-2-oxi)-pirazol	84- 85
	5-fenil-3-(2-metoxicarbonil-propil-2-oxi)-pirazol	111-112
	<u>Ejemplo 2</u> (éster ácido)	
25	35,0 g de 1,5-difenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol son disueltos en 80 ml de etanol y llevados a ebulli-	

1 ción a reflujo con 12 g de hidróxido de sodio en 80 ml de
 agua durante 1 hora. El etanol es separado ampliamente por
 destilación y el residuo acuoso es acidificado, a pH1 con
 ácido clorhídrico al 15% con enfriamiento por hielo. El áci
 5 do carboxílico precipitado es filtrado con succión y recris
 talizado en éter/éter de petróleo. Se obtienen 28,8 g
 (89,4% de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-hidroxycarbonilpro
 pil-2-oxi)-pirazol con un punto de fusión de 149-150°C.

Observando condiciones de reacción adecuadas a
 10 partir de
 5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
 5-(2-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
 5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
 5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pira
 15 zol
 5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-
 -pirazol
 1-etil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
 1-bencil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-
 20 -pirazol
 1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-
 -oxi)-pirazol
 1,5-difenil-3-(2-etoxicarbonilbutil-2-oxi)-pirazol
 se obtienen los siguientes compuestos:

P.f. °C

25 5-fenil-3-(2-hidroxycarbonilpropil-2-oxi)-pirazol 161-162

		P.f. °C
1	5-(2-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	172-174
	5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	190
5	5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	193-194
	5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	199
	1-etil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	aceite
	1-bencil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	143-145
10	1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	aceite
	1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	aceite
	1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilbutil-2-oxi)-pirazol	122-124

Ejemplo 3 (ácido aminocarbonilo)

- 15 16,1 g de 1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol son disueltos en 300 ml de diclorometano y mezclados, con enfriamiento por hielo, con 5,1 g de trietilamina y 5,5 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 20 ml de diclorometano. Esta solución es vertida con agitación en 100 ml
- 20 de solución acuosa concentrada de amoníaco. Después de 1 hora es separada la fase orgánica, y la fase acuosa es extraída varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado a presión reducida. El residuo sólido re-
- 25 manente es recristalizado en ciclohexano/cloruro de metile-

- 1 no. Se obtienen 12,0 g (74,9% de la teoría) de 1,5-difenil-
-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con punto de fu-
sión de 125-126°C. Correspondientemente a partir de
- 5 1,5-difenil-3-(1-hidroxicarbonil-2-metilpropil-1-oxi)-pira-
zol
- 1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
- 1-fenil-5-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-
-pirazol
- 1-fenil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-
-pirazol
- 10 1-fenil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-
-oxi)-pirazol
- 1-fenil-5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-hidroxicarbonilpro-
pil-2-oxi)-pirazol
- 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
- 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
- 1-etil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
- 15 1-bencil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
- 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-
-pirazol
- 1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-
-2-oxi)-pirazol
- 20 1,5-difenil-3-hidroxicarbonilmetoxi-pirazol
- se obtienen los siguientes compuestos:
- | | P.f. °C |
|--|---------|
| 1,5-difenil-3-(1-aminocarbonil-2-metilpropil-1-
-oxi)-pirazol | 166-168 |
| 1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilbutil-2-oxi)-pira-
zol | 111-113 |
- 25

		P.f. °C
1	1-fenil-5-(3-clorofenil)-3-(2-aminocarbonil-propil-2-oxi)-pirazol	113-114
	1-fenil-5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocarbonil-propil-2-oxi)-pirazol	128-130
	1-fenil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	128-130
5	1-fenil-5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	118
	5-fenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	150-151
	5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	160-161
10	1-etil-5-fenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	75- 76
	1-bencil-5-fenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	98
	1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	116
	1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	110-111
15	1,5-difenil-3-aminocarbonilmetoxi-pirazol	137-138

Ejemplo 4 (ácido→aminocarbonilo)

20	25,8 g de 1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol son disueltos en 500 ml de diclorometano y mezclados a 0°C con 8,1 g de trietilamina y 8,7 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 30 ml de diclorometano. La solución es vertida en 150 ml de solución acuosa al 40% de metilamina y agitada durante 1 hora. Después del tratamiento se obtienen 18,1 g (67,4% de la teoría) de 1,5-difenil-3-
25	-(2-N-metilaminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con un punto

1 de fusión de 151°C. Vertiendo el anterior anhídrido en una
solución de dietilamina en diclorometano se obtiene 1,5-di-
fenil-3-(2-N,N-dietilaminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en
forma de aceite.

5 IR : 1695 cm^{-1} (carbonilo).

Ejemplo 5 (alcoholación)

A 41,1 g de 5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol,
disueltos en 250 ml de tolueno, se añaden con agitación a
80°C 4,5 g de hidruro de sodio (al 80%). A continuación se
10 añaden gota a gota 16,4 g de bromuro de etilo en 50 ml de
tolueno y la solución es agitada durante 24 horas. Después
del tratamiento se obtienen 34,6 g (76,4% de la teoría) de
1-etil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol, en
forma de aceite. IR : 1740 cm^{-1} (carbonilo).

15 Correspondientemente, a partir de 54,8 g de 5-fe-
nil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y 25,3 g de clo-
ruro de bencilo se obtienen 48,6 g (66,7% de la teoría) de
1-bencil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en
forma de aceite. IR: 1738 cm^{-1} (carbonilo).

20 A partir de 46,3 g de 5-(4-clorofenil)-3-(2-etoxi-
carbonilpropil-2-oxi)-pirazol y 19,0 g de cloruro de benci-
lo se obtienen 34,6 g (57,9% de la teoría) de 1-bencil-5-
-(4-clorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en
forma de aceite. IR: 1730 cm^{-1} (carbonilo).

25 A partir de 34,3 g de 5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-

1 -etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y 12,7 g de cloruro de bencilo se obtienen 24,6 g (56,7% de la teoría) de 1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en forma de aceite. IR: 1735 cm^{-1} (carbonilo).

5 A partir de 13,7 g de 5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y de 8,2 g de bromuro de ciclohexilo se obtienen 8,4 g (47,2% de la teoría) de 1-ciclohexil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en forma de aceite. IR: 1746 cm^{-1} (carbonilo).

10 A partir de 13,7 g de 5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol y 6,9 g de bromuro de isobutilo se obtienen 7,2 g de 1-isobutil-5-fenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en forma de aceite. IR: 1738 cm^{-1} (carbonilo).

15 Ejemplo 6 (preparación del nitrilo)

A 70,8 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona en 500 ml de dimetilformamida se añaden con agitación a 80°C 9 g de hidruro de sodio (al 80%). Después de la adición de 23 g de cloroacetónitrilo en 50 ml de dimetilformamida se calienta durante 5 horas más a 80°C . Después del tratamiento y purificación se obtienen 59,9 g (72,6% de la teoría) de 1,5-difenil-3-ciano-metoxi-pirazol en forma de aceite. IR: 2235 cm^{-1} (nitrilo).

25 Correspondientemente se mezclan con agitación a 80°C 23,6 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona en 150 ml de dimetilformamida.

1 tilformamida con 3 g de hidruro de sodio (al 80%). A conti-
nuación se añaden gota a gota 14,8 g de 2-bromo-2-metilpro-
pionitrilo en 30 ml de dimetilformamida y se agita durante
15 horas la solución de reacción. Después del tratamiento y
5 de la purificación cromatográfica se obtienen 18,5 g (60%
de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-cianopropil-2-oxi)-pira-
zol en forma de aceite. IR: 2225 cm^{-1} (nitrilo).

Ejemplo 7 (nitrilo ácido)

27,5 g de 1,5-difenil-3-cianometoxi-pirazol son llevados a
10 ebullición a reflujo durante 1 hora con 150 ml de una solu-
ción metanólica al 15% de hidróxido de potasio. El metanol
es eliminado a presión reducida, el residuo es disuelto en
agua y acidificado hasta pH 2 con ácido clorhídrico al 15%.
15 El ácido precipitado es filtrado con succión y recristaliza-
do en alcohol isopropílico. Se obtienen 24,3 g (82,7% de la
teoría) de 1,5-difenil-3-hidroxicarbonilmetoxi-pirazol con
un punto de fusión de 173-175°C.

Ejemplo 8 (sales de los ácidos)

12,3 g de 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol
20 en 100 ml de 2-propanol son mezclados con una solución de 2
g de hidróxido de sodio en 5 ml de agua. La solución es con-
centrada hasta aproximadamente la mitad de su volumen y es
mezclada con éter hasta el comienzo de la cristalización.
Se obtienen 13,4 g (rendimiento cuantitativo) de la sal só-
25 dica del 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol

1 con un punto de fusión de 278-280°C.

Se preparan de manera correspondiente:

	las sales sódicas de	P.f. °C
5	5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	297-299
	5-(2-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	209-211
	5-(2-trifluorometilfenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	275-276
	5-fenil-3-hidroxicarbonilmetoxi-pirazol	280-283
10	1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	322-325
	1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilmetoxi)-pirazol	269-272

De manera correspondiente, a partir de 7 g de 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol en 50 ml de 2-propanol y 50 ml de solución acuosa al 25% de amoníaco se obtienen 7,4 g (rendimiento cuantitativo) de la sal amónica del 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol. La sustancia se descompone con desprendimiento de NH_3 a 133°C. El ácido que se libera se funde a 190°C.

20 Ejemplo 9 (éster aminocarbonilo)

17,5 g de 1,5-difenil-3-(2-etoxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol son llevados a ebullición a reflujo durante 3 horas en 250 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco. El disolvente es concentrado hasta sequedad a presión reducida. Que da un residuo oleoso, que cristaliza en cloruro de metile-

1. no/éter. Se obtienen 6,8 g (42,4% de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con un punto de fusión de 125-126°C.

Ejemplo 10 (ciano→aminocarbonilo)

5 18 g de 1,5-difenil-3-(2-cianopropil-2-oxi)-pirazol en 120 ml de cloroformo son mezclados con 4,8 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua. Se calienta a 50°C, se añaden gota a gota 30 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% de tal manera que la temperatura no exceda de 55°C y se agita durante 10 8 horas. Después de la adición de 20 ml más de peróxido de hidrógeno al 30% se sigue agitando todavía durante 24 horas a 60°C. Después de enfriar, se vierte sobre hielo/agua, se extrae con cloroformo y la fase orgánica es lavada con solución de sulfito de sodio hasta quedar libre de peróxido. 15 El residuo oleoso que queda después de separar el disolvente por destilación cristaliza después de la adición de éter. El 1,5-difenil-3-(2-aminocarbonilpropil-2-oxi)-pirazol obtenido funde a 125-126°C. El rendimiento es de 12,9 g (67% de la teoría).

20 Ejemplo 11 (preparación del aminocarbonilo)

4,7 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona son disueltos en 50 ml de dimetilformamida y mezclados con agitación a 80°C con 600 mg de hidruro de sodio (al 80%). Después de 15 minutos se añaden gota a gota 4,5 g de N,N-diethylamida de ácido 25 2-bromo-2-metilpropiónico en 15 ml de dimetilformamida. Des

1 pués de agitar durante 18 horas, se trata como es usual.
Después de la purificación cromatográfica se obtienen 5,2 g
(60% de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-N,N-dietilaminocarbo
nilpropil-2-oxi)-pirazol en forma de aceite. IR: 1695 cm^{-1}
5 (carbonilo).

10

15

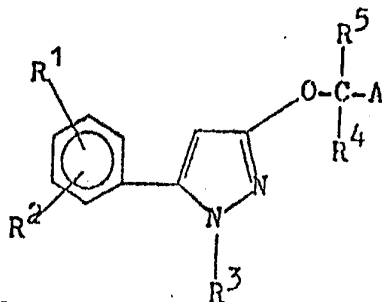
20

25

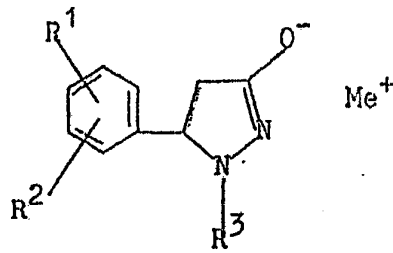
23059

REIVINDICACIONES

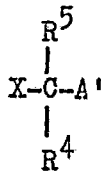
13.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-fenilpirazólicos de la fórmula I



en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo trifluorometilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, bencilo o alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta, ramificado o cíclico, R⁴ es un átomo de hidrógeno o radical metilo, R⁵ es un radical alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado, y A es carboxilo, alcoxicarbonilo, en donde el radical alcoxi tiene 1 hasta 4 átomos de carbono y es de cadena recta o ramificado, ciano, aminocarbonilo, monoalcoholaminocarbonilo o dialcoholaminocarbonilo con radicales alcoholo con 1 hasta 3 átomos de carbono, así como las sales farmacológicamente compatibles de los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino de la 3-fenilpirazolin-5-ona de la fórmula II



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados mencionados anteriormente y Me^+ es un ion de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula III



15

en donde R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anteriormente, A' es un grupo alcoxicarbonilo, ciano o un grupo aminocarbonilo eventualmente sustituido y X es un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, para formar un compuesto de la fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anteriormente y A es un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo aminocarbonilo eventualmente sustituido, en caso deseado se hidroliza un derivado de ácido para formar el ácido libre o su sal fisiológicamente compatible, y a continuación, si se desea, se transforma uno de los compuestos de la fórmula I, en que A tiene el significado de carboxilo, alcoxicarbonilo o ciano, en un compuesto de la fórmula I, en que A es aminocarbonilo.

20

25

1. monoalcoholaminocarbonilo o dialcoholaminocarbonilo del significado arriba mencionado.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforma un éster de la fórmula I, donde R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente y R³ es un átomo de hidrógeno, en el correspondiente éster, en donde R³ es alcoholilo, cicloalcoholilo o bencilo.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-fenilpirazólicos.

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

15 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUN 1979

P.A.

20 **Alberto de Elizaburu**
Por Poderes

25

30

23059