

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11 NUMERO	482.004	10 AT
21	FECHA DE PRESENTACION	28-6-79	

PATENTE DE INVENCION

CADUCADO

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D 231/20, A61K 31/415	

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

71 SOLICITANTE (S)
KALI-CHEMIE PHARMA GMBH (Z1-PA/Dr. Ha/Ka P 28 28 529.2-Verf. 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.- 72.025)

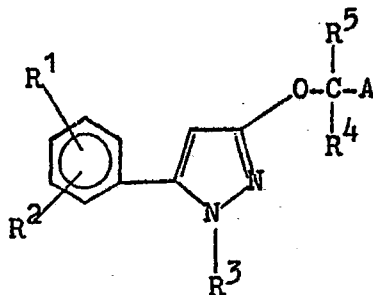
La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-fenilpirazólicos y a sus sales farmacológicamente compatibles.

5 A la presente invención le incumbe la misión de crear nuevos derivados 5-fenilpirazólicos con valiosas propiedades 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.

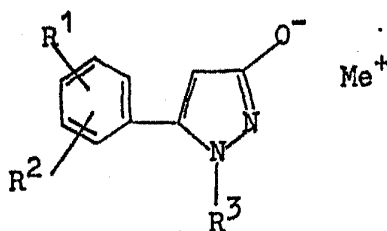
Además de ello, estos compuestos poseen propiedades anti-alérgicas, especialmente en caso de administración por vía peroral.

15 El procedimiento para la preparación de los nuevos derivados 5-fenilpirazólicos de la fórmula I.

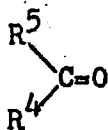


25 donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo trifluorometil

lo, R^3 es un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, bencilo o alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono, el cual puede ser 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 ramificado, y A es carboxilo, así como las sales farmacológicamente compatibles de los ácidos, se caracteriza porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino de la 3-fenilpirazolin-5-ona de la fórmula II



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



en donde R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anteriormente, en presencia de un hidróxido de metal alcalino para formar una sal de metal alcalino de un compuesto 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 carboxilo e hidrolizando eventualmente la sal de metal alcalino para formar el ácido libre.

5 Como radicales alcoholo de bajo peso molecular entran en consideración radicales alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono, los cuales son de cadena recta o ramificados, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 10 neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 1,1-dimetilbutilo. Son especialmente preferidos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo. Como radicales cicloalcoholo son adecuados preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo. Como 15 R^5 son adecuados los radicales alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, siendo preferidos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Según el modo de procedimiento descrito se hace reaccionar una sal de metal alcalino de la 3-fenilpirazolin-5-ona de la fórmula II con un haloformo, tal como cloroformo, bromo 20 formo o yodoformo, preferentemente cloroformo, y un compuesto carbonílico de la fórmula III en presencia de un hidróxido de metal alcalino, preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a aproximadamente 20 hasta 25 100°C , preferentemente a 50 hasta 70°C , a presión normal

o presión elevada.

A partir de las sales de metales alcalinos resultantes en la reacción, pueden ponerse en libertad los ácidos carboxílicos libres por medio de ácidos minerales.

5 Como sales farmacológicamente compatibles de los ácidos de la fórmula I entran en consideración las de sodio, amonio, calcio o magnesio, y además, por ejemplo, las de morfina o etanolamina.

10 Los ácidos y sus sales son productos intermedios importantes para la preparación de derivados 5-fenilpirazólicos de la fórmula I', en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, y A es alcóxicarbonilo, en donde el radical alcóxi tiene de 1 hasta 4 átomos de carbono y es de cadena recta o ramificado, aminocarbonilo, monoalcohilaminocarbonilo o dialconilaminocarbonilo con radicales alcohilo con 1 hasta 3 átomos de carbono. Estos compuestos y el procedimiento para su preparación a partir de ácidos de la fórmula I están descritos en la solicitud de patente española, número 482.002, del mismo solicitante.

15

20 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.

Descripción de los métodos de investigación farmacológicos

25 1.) Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de 7 días fue determinada después una única administración a un ratón NMRI 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.) Determinación de la hipotrigliceridemia

Los compuestos fueron investigados en cuanto a propiedades de hipotrigliceridemia en una rata no tratada durante un período de tiempo de 4 días. Las sustancias fueron administradas en la dosificación de 200 mg/kg por medio de sonda gástrica en 5 ml de solución de tragacanto al 1 %.

La extracción de sangre se efectuó por anestesia ligera 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 grupos constaba de 10 animales. La comprobación estadística se efectuó según el ensayo t de Student. Como límite de significancia sirvió $p \leq 0,01$.

La hipotrigliceridemia de, por ejemplo, 1,5-difenil-3-(2-hidroxycarbonilpropil-2-oxi)-pirazol es de 30 %. La DL_{50} por vía oral es > 300 mg/kg y la DL_{50} por vía intraperitoneal es > 100 mg/kg.

25

28059

Se puede deducir que estas sustancias conformes a la invención se distinguen por una hipotriglicidemización selectiva. Los agentes terapéuticos usuales actualmente (clofibrato y ácido nicotínico) no poseen esta selectividad. Por consiguiente resulta una posibilidad 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.

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 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.

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 por vía oral, es de 20 hasta 200 mg.

Ejemplo I

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

5 1 tableta contiene:

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

Procedimiento de preparación: La sustancia activa, la lac-
tosa y la fécula de maíz son mezclados entre sí y después
granulados con una solución acuosa al 7,5 % de gelatina.

15 La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 1,6
mm y después del secado durante la noche a 40°C sobre pa-
rrillas o soleras se hace pasar a través de un tamiz de
1,0 mm. El granulado es mezclado con el estearato de mag-
nesio y después es prensado para formar tabletas con un pe-
20 so de 165 mg.

Los siguientes ejemplos sirven para la explicación de la
invención.

Ejemplo 1

23,6 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona y 22,5 g de hidróxido de sodio son suspendidos en 125 ml de acetona y 10 ml de cloroformo y calentados con agitación durante 2 horas a 60°C. El disolvente es eliminado después de ello a presión reducida, el residuo sólido es disuelto en agua y llevado a pH 2 con ácido clorhídrico al 20 % con enfriamiento por hielo. El ácido carboxílico sólido es filtrado con succión y recristalizado en éter/éter de petróleo. El punto de fusión del 1,5-difenil-3-(2-hidroxycarbonilpropil-2-oxi)-pirazol es de 149-150°C, el rendimiento es 22,1 g (68,7 % de la teoría). En condiciones de reacción adecuadas, a partir de 47,2 g de 2,3-difenilpirazolin-5-ona, 22,5 g de hidróxido de sodio, 250 ml de metiletilcetona y 20 ml de cloroformo se obtienen 34,5 g (51,4 % de la teoría) de 1,5-difenil-3-(2-hidroxycarbonilbutil-2-oxi)-pirazol con punto de fusión de 122-124°C ó a partir de 13,5 g de 2-fenil-3-(3-clorofenil)-pirazolin-5-ona, 11,3 g de hidróxido de sodio, 65 ml de acetona y 5 ml de cloroformo se obtienen 11,7 g (65,8 % de la teoría) de 1-fenil-5-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxycarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con punto de fusión de 190°C.

De esta forma se pueden preparar también, en condiciones de reacción similares, los siguientes compuestos:

p.f. °C

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

p.f. °C

	5-(2-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2- -oxi)-pirazol	172-174
5	5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2- -oxi)-pirazol	190
	5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil- -2-oxi)-pirazol	193-194
	5-(4-trifluorometilfenil)-3-(2-hidroxicarbonil propil-2-oxi)-pirazol	199
10	1-etil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2- -oxi)-pirazol	aceite
	1-bencil-5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil- -2-oxi)-pirazol	143-145
15	1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonil propil-2-oxi)-pirazol	aceite
	1-bencil-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxicar- bonilpropil-2-oxi)-pirazol. IR: 1702 cm^{-1} (carbo- nilo)	aceite

20 Ejemplo 2

12,3 g de 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pira-
zol 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 concentrada hasta aproximadamente la mitad de su volu-

men y es mezclada con éter hasta el comienzo de la cristalización. Se obtienen 13,4 g (rendimiento cuantitativo) de la sal sódica del 5-fenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol con un punto de fusión de 278-280°C.

5 Se preparan de manera correspondiente:

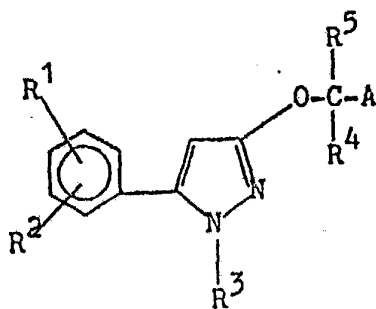
	las sales sódicas de	p.f. °C
	5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	297-299
10	5-(2-clorofenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	209-211
	5-(2-trifluorometilfenil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	275-276
	5-fenil-3-hidroxicarbonilmetoxi-pirazol	280-283
15	1,5-difenil-3-(2-hidroxicarbonilpropil-2-oxi)-pirazol	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 NH₃ a 133°C. El ácido que se libera y se funde a 190°C.

REIVINDICACIONES

5 1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados 5-fenilpirazólicos de la fórmula I

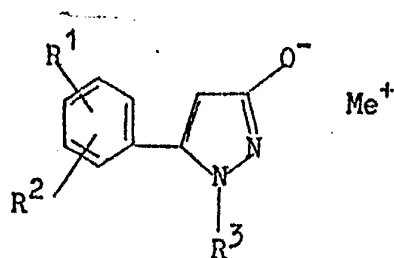
10



15

en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y signi-
fican un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo trifluo-
rometilo, R^3 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, R^4 es un
átomo de hidrógeno o radical metilo, R^5 es un radical al-
coholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, de cadena recta o
20 ramificado, y A es carboxilo, así como las sales farmaco-
lógicamente compatibles de los ácidos, caracterizado por-
que se hace reaccionar una sal de metal alcalino de la
3-fenilpirazolin-5-ona de la fórmula II

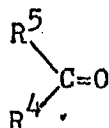
28059



5

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

10



15

en donde R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anteriormente, en presencia de un hidróxido de metal alcalino para formar una sal de metal alcalino de 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 carboxilo y eventualmente la sal de metal alcalino se hidroliza para formar el ácido libre.

20

2ª.- 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.

25

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

Madrid, 04 JUL. 1979

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Poder.