

353,634

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

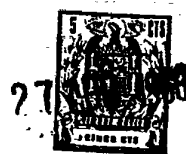
a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española,
domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio Primo de
Rivera, 512, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUE-
VOS DERIVADOS DE FENILBUTAZONA"

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un proce-
dimiento para la obtención de nuevos derivados de fenilbu-
tazona, aplicables a la preparación de medicamentos con
acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria, de es-
casa toxicidad y buena tolerancia.

De acuerdo con la invención se hace reaccionar
el cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (cloruro del
ácido trimetilgálico) con la 4-butil-1,2-difenil-3,5-pi-
razolidindiona (fenilbutazona) o con la 4-(3-oxobutil)-1,2
-difenil-3,5-pirazolidindiona (gamma-ceto-fenilbutazona),



5. conocidos compuestos anti-inflamatorios de núcleo pirazolónico, en forma de enolatos alcalinos, en solución mixta acuosa y de un disolvente de polaridad media, con agitación y aislando los productos por filtración, lavados y secados a presión normal o reducida.

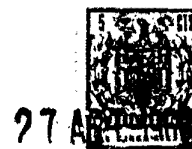
Los disolventes de polaridad media miscibles con agua apropiados para ser utilizados en esta reacción son las cetonas, especialmente la acetona.

10. La temperatura a la que se realiza la reacción no es crítica, pero convenientemente se eligen temperaturas de -20 a $+50^{\circ}$ C de preferencia de 0 a $+40^{\circ}$ C.

15. El cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo puede entrar en reacción en forma sólida, suspendiéndolo en el medio reaccional, pero se prefiere utilizar una solución del mismo en un disolvente apropiado, normalmente el mismo utilizado para solubilizar con agua el enolato pirazolónico.

20. Una variante de este procedimiento consiste en hacer reaccionar la 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona o la 4-(3-oxobutil)-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona en un disolvente poco polar, como cloroformo, con el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo libre o en solución en un disolvente de las mismas características que el anterior, pero que puede o no ser el mismo, en presencia de una base orgánica terciaria, como piridina o trietilamina.

25. La reacción se efectúa normalmente a la temperatura de ebullición del disolvente, durante un período variable de 30

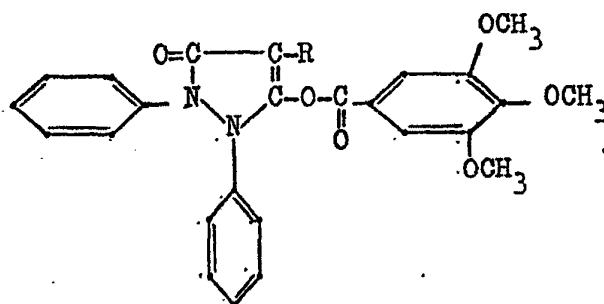


a 120 minutos según los casos, y los productos son aislados por lavado del líquido de reacción con soluciones acuosas de ácidos minerales, siendo el disolvente eliminado a presión normal o reducida, después de deshidratación con un agente adecuado, como sulfato sódico o magnésico.

5. En los dos procedimientos indicados, la relación de cloruro de ácido a derivado pirazolónico es de 1:1 o ligeramente superior, por ejemplo 1,10:1 o 1,05:1, mientras que las aminas utilizadas en el método indicado en segundo lugar se emplean normalmente en exceso.

10. Sea uno u otro el método utilizado, se puede aplicar a los productos obtenidos de esta manera, si es necesario, una purificación ulterior, consistente en lavados con disolventes de muy baja polaridad (como éter de petróleo o hexano), o por recristalización con mezclas de disolventes, por ejemplo acetona-agua, o acetona-éter de petróleo.

15. Los compuestos de la invención responden a la fórmula general:



20. en la cual R puede ser butilo o -3-oxobutilo. Se trata, pues, de ésteres enólicos del ácido trimetilgálico o 3,4,5-trimetoxibenzoico con la 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona (fenilbutazona) y la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)



-3,5-pirazolidindiona (gama-ceto-fenil-butazona).

5. En ambos casos se consigue conservar íntegramente los efectos terapéuticos de estas sustancias, disminuyendo su toxicidad, hecho que no se obtiene por la simple mezcla de las mismas con el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, consiguiéndose, por tanto, una mejor tolerancia en los tratamientos prolongados, especialmente en los síndromes reumáticos crónicos.

10. Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

E J E M P L O 1

15. A una solución de 6,168 g (0,02 mol) de 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona en 20 ml de hidróxido sódico 1 N y 25-30 ml de acetona, se añade gota a gota y con agitación, una solución de 4,77 g (0,0205 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 20 ml de acetona, en el transcurso de 10 minutos, estando el líquido de reacción a una temperatura de 20-25° C. Terminada la agitación se continúa la agitación durante 1 hora, mientras se va formando un precipitado cristalino, y a continuación se enfría la mezcla a unos 3-5° C, bien por agitación o por reposo en nevara. Los cristales formados se filtran, lavan con acetona del 60% (3x 10 ml) y se secan en estufa de vacío a 40-50° C. Se obtienen 8,55 g (85% de rendimiento) de 4-butil-1,2-difenil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-pirazolinona en forma de pequeños cristales blancos, insípidos, inodoros, insolubles en agua, solubles en alcoholes, acetona, cloroformo y disolventes halogenados, y en benceno; ligeramente so-

20.

25.



- lubles en éter etílico e insoluble en éter de petróleo y en hexano. Insolubles en frío y en caliente en álcalis acuos, pero que se disuelven y se saponifican con soluciones hidroalcohólicas de hidróxidos alcalinos en exceso. Por acidificación de la solución resultante con ácidos minerales se aísla la 4-butyl-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona y el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, lo cual evidencia que se trata de un éster entre los dos componentes citados.

5. Presenta un punto de fusión de 115-116° C (Kofler) (acetona:agua). El espectro infrarrojo (pastilla de Brk) presenta la típica banda de 5,72 propia del C=O enol-éster y bandas a 6,3 y 7,72 presentes en cualquier éster trimetoxibenzoico. El espectro ultravioleta acusa un máximo a 278,5 milimicras ($E(1\%, 1\text{ cm}) = 507$ en alcohol); en alcohol alcalinizado presenta el máximo a 258 milimicras.

10. Por saponificación con KOH alcohólica en exceso y valoración con ClH, se hallan las siguientes riquezas en diferentes muestras: 99,68%, 99,3% y 98,85%.

E J E M P L O 2

15. 32,24 g (0,1 mol) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3,5-pirazolidindiona son disueltos con agitación en 100 ml de hidróxido sódico 1N. A esta solución del enolato alcalino del compuesto pirazolónico se adicionan 135 ml de acetona, y se añaden a la mezcla anterior, gota a gota y con agitación, una solución de 23,87 g (1,035 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 100 ml de acetona, estando el líquido de reacción a temperatura ambiente. Terminada la adición y continuando la agitación, se calienta el lí-



quido resultante a 35-40° C y se mantiene durante 15 minutos a esta temperatura. Se deja enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente y, finalmente, se deja cristalizar en nevera.

5. Se obtienen 41,9 g (81,5% de rendimiento) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-pirazolinona, en forma de polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido; punto de fusión 135-138° C (Kofler) (acetona: agua), con solubilidades muy semejantes a las del compuesto obtenido según el ejemplo 1.

El espectro infrarrojo presenta las bandas de 5,72 6,3 y 7,72 micras, ya citado para el compuesto indicado: $E(1\%, 1 \text{ cm}) = 503,5$ a 279 milimicras (alcohol de 95°).

15. Por saponificación y acidificación se obtiene de forma semejante al compuesto del ejemplo 1, la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3,5-pirazolidindiona y el ácido trimetilgálico. Por saponificación y valoración con ácido se obtienen las siguientes riquezas: 99,1% y 98,8%.

E J E M P L O 3

20. A una solución de 6,168 g (0,02 mol) de 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona y 3,04 g (0,03 mol) de trietilamina en 30 ml de cloroformo purísimo se añaden, con agitación y durante 15 minutos, 4,84 g (0,021 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo disuelto en 20 ml de cloroformo purísimo. Se continúa la agitación durante 30 a 60 minutos a temperatura ambiente y luego se calienta hasta la temperatura de ebullición de la mezcla, manteniéndose el reflujo durante 30 minutos.



La solución enfriada se lava con 50 ml de ClH
2N (2 x 25 ml) y con agua destilada (3 x 20 ml); se seca
con sulfato sódico anhidro, se filtra y el disolvente
se elimina a presión reducida. Se recristaliza ahora con
éter etílico:éter de petróleo, y los cristales obtenidos
se lavan con éter etílico y con éter de petróleo. Por seca-
do a presión reducida se obtienen 8,05 g (80% de rendimien-
to) del mismo éster trimetoxibenzoico de la 4-butyl-1,2-di-
fenil-3,5-pirazolidindiona, obtenido según el ejemplo 1.

10. E J E M P L O 4

Por un proceso idéntico al descrito en el ejemplo
anterior y partiendo de 6,45 g (0,02 mol) de 1,2-difenil-
-4-(3-oxobutil)-3,5-pirazolidindiona y 4,84 g (0,021 mol)
de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, se obtienen 8,53 g
15. (82,7 de rendimiento) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(3,4,
5-trimetoxibenzoiloxi)-pirazolinona, con las mismas carac-
terísticas que el obtenido según el ejemplo 2.

Los productos obtenidos por cualquiera de los pro-
cedimientos indicados en los ejemplos anteriores pueden, se-
gún el grado de pureza conseguido en cada preparación, puri-
ficarse tal como se ha indicado en la parte general de la
20. memoria.

A continuación y a título puramente ilustrativo
y no limitativo, se dan los resultados de los ensayos toxi-
cológicos y farmacológicos efectuados con los compuestos
25. de los principios activos según la invención.

1.- TOXICIDAD AGUDA

La DL₅₀ por vía oral, expresada en mg/kg se ha rea



lizado en rata y ratón con los siguientes resultados:

	<u>Rata</u>	<u>Ratón</u>
Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	1700	980
Trimetoxibenzoato de gamma-ceto		
5. fenilbutazona	1620	890
Fenilbutazona	1000	680

10. También se ha experimentado la DL_{50} de una mezcla de ácido trimetoxibenzoico y fenilbutazona o gamma-ceto fenilbutazona, con resultados aproximadamente iguales que con la fenilbutazona o gamma-ceto fenilbutazona solas.

De ello se puede deducir que los trimetoxibenzoatos citados son realmente menos tóxicos que las simples mezclas del ácido trimetoxibenzoico con la fenilbutazona o la gamma-ceto fenilbutazona.

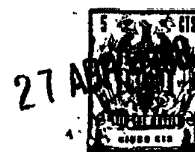
15. 2.- TOXICIDAD CRÓNICA

20. Se ha realizado con lotes de 12 conejos a los que se ha incorporado el equivalente a fenilbutazona de 0,04% en el pienso diario durante el período de tiempo de 6 meses, en el transcurso de los cuales se ha controlado la cantidad de alimentos ingeridos, curva de peso y control periódico del hemograma.

Durante este período no se han observado alteraciones en el peso de los animales, cantidad de pienso ingerido ni en las constantes hemáticas estudiadas.

25. Al final de la experiencia se ha realizado un estudio anatomo-patológico e histológico de las vísceras de los animales tratados, no apreciándose alteraciones.

3.- ACTIVIDAD ANTIFLOGÍSTICA



Se ha puesto de manifiesto por el método de la pletismometría de la pata de la rata inyectada con carrage-nina y tratando a los animales con diferentes dosis de las substancias a estudiar.

5. Las determinaciones se han efectuado a las 5 horas de la administración del producto, empleándose dosis de 50 y 100 mg/kg.

Los porcentajes de inhibición del edema provocado, comparativamente con el lote de control se expresan en la tabla I siguiente.

10.

TABLA I

	<u>50 mg/Kg</u>	<u>100 mg/kg</u>
1.- Fenilbutazona	33,4%	42,5%
2.- Gamma-ceto-fenilbuta zona.	34,3%	40 %
3.- Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	35,2%	45,8%
4.- Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbuta zona	35 %	39,1%

4.- ACTIVIDAD ANALGÉSICA

Se ha puesto de manifiesto por el método de medir el tiempo de respuesta al estímulo térmico cutáneos del ratón a la placa caliente.

15. La prolongación del período de latencia (reflejo del lamido de las patas anteriores) queda reflejada en la tabla II.

TABLA II

Fenilbutazona	47,4%
gamma-ceto-fenilbutazona	46,2%



trimetoxibenzoato de fenilbutazona	46,9%
trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona	56,2%

5.- ACTIVIDAD ANTITÉRMICA

5. Se ha experimentado inhibiendo la crisis hipotérmica provocada por inyección endovenosa de vacuna TAB, observándose un efecto antitérmico parecido al de la fenilbutazona y de la gamma-ceto-fenilbutazona.

6.- PRUEBAS CLÍNICAS

10. Se han ensayado en clínica ambos productos en cuadros en los que se pretendía una acción antirreumática, antiflogística, antitérmica o analgésica.

Los diagnósticos establecidos son los siguientes:

	Poliartritis crónica progresiva	15 casos
	Fiebre reumática	8 casos
15.	Espondilitis	3 casos
	Discopatías en fase aguda	8 casos
	Fibrositis	12 casos
	Enfermedad de Bechterew	1 caso
	Gota en fase aguda	3 casos
20.	Flebitis superficial	16 casos

25. Los pacientes fueron tratados con dosis, expresadas en equivalencia de fenilbutazona, de 400 a 800 mg administrados por vía oral o rectal, en gráneas de 100 y 200 mg o supositorios de 250 mg durante períodos de tiempo comprendidos entre 4 días y dos meses, distribuidos cada 8 o cada 12 horas.

Se dividieron en dos grupos de los que el primero, integrado por 39, fue tratado con trimetoxibenzoato de fe-



nilbutazona, y el segundo, de 26, con trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona. En todos los casos observados se pudo apreciar una buena tolerancia de la medicación, no presentándose síntomas de inflamación de las mucosas gástrica o rectal. Se administraron las dosis más altas por vía oral al comienzo del tratamiento, reservándose la vía rectal y una posología inferior para los períodos de sostén en cantidades de sintomatología crónica.

Los resultados clínicos fueron buenos, no observándose alteraciones sanguíneas, en los hemogramas practicados periódicamente, en ningún caso y consiguiéndose una rápida reducción de la tumefacción en las articulaciones o zonas inflamadas, disminución del dolor y otros síntomas de flogosis a las pocas horas de comenzar el tratamiento.

15. 7.- FÓRMULAS PROPUESTAS

A título no limitativo se dan a continuación cuatro fórmulas farmacéuticas en las que pueden ser incorporados los agentes de la invención.

Trimetoxibenzoato de fenilbutazona

20. Grageas

Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	163 mg
Excipiente idóneo, c.s.p.	1 grácea
Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	326 mg
Excipiente idóneo, c.s.p.	1 grácea

25. Supositorios

Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	163 mg
Excipiente Massa estearinum B, c.s.p.	1 suposi.
Trimetoxibenzoato de fenilbutazona	408 mg

27



Excipiente Massa estearinum B, c.s.p. 1 suposito.

Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona

GRÁGEAS

- Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona 160 mg
- 5. Excipiente idóneo, c.s.p. 1 grágea
- Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona 320 mg
- Excipiente idóneo, c.s.p. 1 grágea

Supositorios

- Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona 400 mg
- 10. Excipiente Massa estearinum B, c.s.p. 1 suposi.
- Trimetoxibenzoato de gamma-ceto-fenilbutazona 160 mg
- Excipiente Massa estearinum B, c.s.p. 1 suposi.

Serán independientes del alcance de la invención los detalles accesorios empleados en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15.

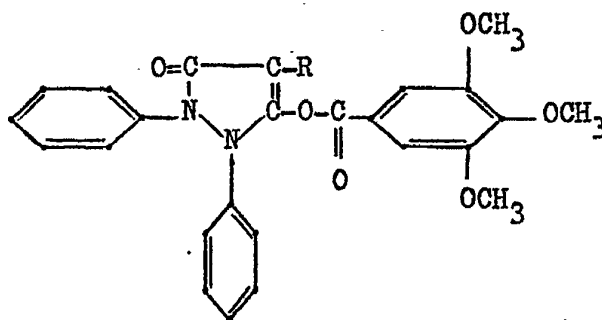
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

20.

- 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de Fenilbutazona, de fórmula general:



5. en la cual R significa -butilo o -3-oxobutilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolindindiona o la 4-(3-oxobutil)1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona en presencia de una base, con el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en relación aproximadamente molar o ligeramente superior del cloruro de ácido respecto al compuesto pirazolónico.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de fenilbutazona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la base utilizada es un hidróxido alcalino que forma previamente o "In situ" un enolato alcalino con el compuesto pirazolónico, en un disolvente de polaridad media, como acetona a una temperatura de -20 a +50° C y el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo se utiliza libre o en solución en un disolvente similar, aislándose los productos formados por filtración, lavado y secado.

15. 3. Procedimiento para la obtención de derivados de fenilbutazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la base utilizada es una amina orgánica terciaria, como piridina o trietilamina, normalmente en exceso, disolviendo ésta y el compuesto pirazolónico en un disolvente poco polar, como cloroformo.

20.



4. Procedimiento para la obtención de derivados de fenilbutazona, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo se utiliza libre o disuelto en un disolvente poco polar igual o no al utilizado para disolver la fenilbutazona o la gamma ceto fenilbutazona y la amina terciaria, la temperatura de reacción normalmente se emplea la de ebullición de este disolvente, durante un tiempo variable entre 30-120 minutos.

5. Procedimiento para la obtención de derivados de fenilbutazona, según las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque los productos de reacción se aíslan por lavados del líquido de reacción con ácidos minerales diluidos, deshidratación y evaporación del disolvente a presión reducida.

10. 6. Procedimiento para la obtención de derivados de fenilbutazona.

La presente memoria consta de catorce hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 27 de abril de 1968

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.