



PATENTE DE INTRODUCCION

Ref: HB.GBi - 7869/10 et 7869/21-22.

361097

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

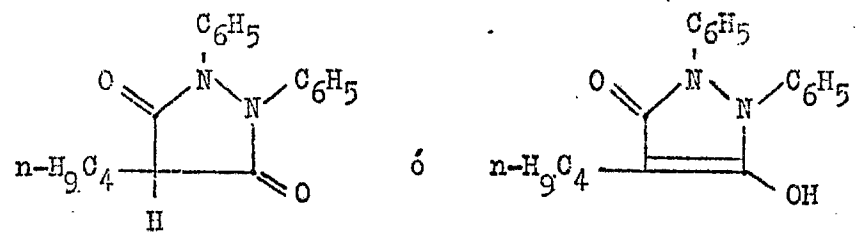
Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolidina-diona .

=====

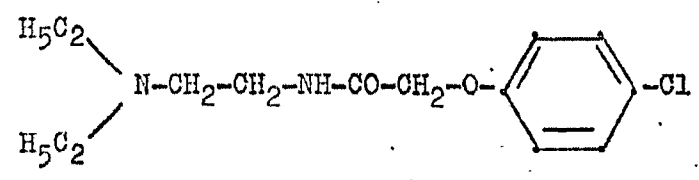
*Solicitante* LABORATOIRES ANPHAR, entidad francesa, residente en 69, 71, Avenue Laplace, ARCUEIL, Val de Marne, Francia.

=====

Es conocida, para su empleo en terapéutica, la fenilbutazona ó 4-n-butil 3,5-dioxo 1,2 difenil pirazolidina.

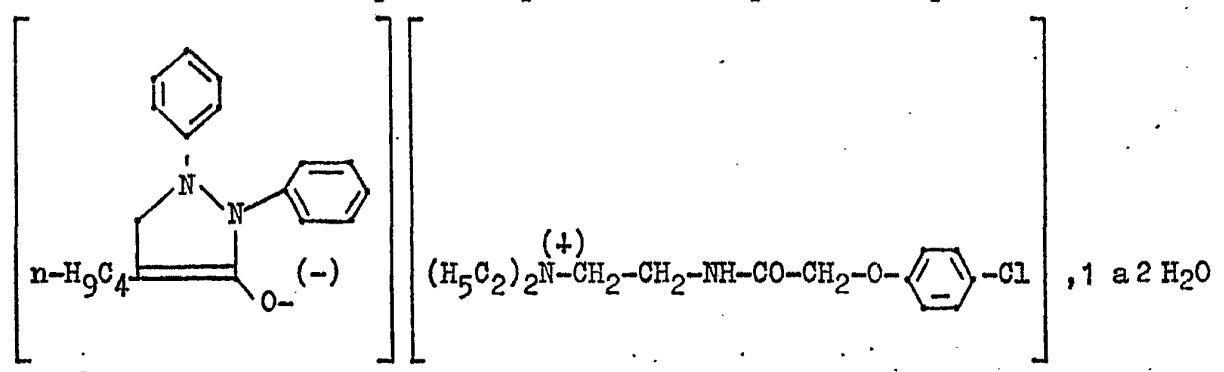


así como el clofexamida o  $\beta$ -dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético



5. Pues bien, se ha encontrado que a partir de estos dos compuestos se podía preparar un producto resultante de su adición en proporción equimolecular y que se presenta en estado cristalino con agua de cristalización, sea a razón de un mol, cuando se lo prepara en acetona acuosa, sea de una sola vez a razón de dos moles cuando se lo prepara, por ejemplo, en dimetilformamida, el producto de un mol se hidrata poco a poco, sin cambio del punto de fusión, hasta la forma dihidratada, que parece ser la forma estable.

El producto puede estar representado por la fórmula



denominado con el nombre cadificado ANP 3260



N. 1509

- De acuerdo con la invención, se puede preparar dicho producto haciendo reaccionar la dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxiacético, en el seno de un diluyente o mezcla de diluyentes tales como el acetato de etilo, o una mezcla de dioxano y agua, o una mezcla de etanol y agua, o una mezcla de acetona y agua, con fenilbutazona en proporciones equimoleculares. Se puede conducir la reacción en la dimetil-formamida, o el cloruro de metileno, o una mezcla de metil-etilcetona y agua, o de alcohol etílico o también operar por reacción del clorhidrato de clofe-xamida con la fenilbutazona en agua.
- 5.
- 10.

- Compuestos de este tipo resultan igualmente de la adición de a) de fenil-butazona (PhB) con las amidas definidas en la Tabla I, que indica la proporción molecular y eventualmente el número de moléculas de agua de hidratación del producto cristalizado así como el punto de fusión, y b) la beta-dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético con la 4-n-butyl 3,5-dioxo 2-p-hidroxi-fenil-1-fenil pirazolidina, molécula a molécula, y de la beta-dietilamino etilamida del ácido p-fenoxi acético con la 4-(2-fenilsulfinil-etil) 3,5-dioxo 1,2-difenil-pirazolidina, también molécula a molécula.
- 15.
- 20.

- Conforme al invento, se pueden preparar los compuestos indicados arriba con a) por reacción de amida con la fenilbutazona, en la proporción molecular mencionada, y en un diluyente o mezcla de diluyentes tales como el acetato de etilo y mezclas de dioxano y agua, de etanol y agua, y de acetona y agua; en el caso de los compuestos definidos por b), un diluyente apropiado es la acetona.
- 25.

30.



TABLA I

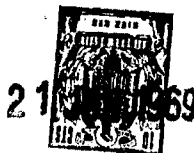
Código	Amida	Proporción molecular Amida/PhB	agua	°C
ANP 3442	gamma-metilamino propilamida del ácido 2-(p-cloro-fenoxi)propiónico	1/1		133-135
ANP 3479	beta-dietilamino-etilamida del ácido dicloro-2,6-fenoxi acético	1/1	2H <sub>2</sub> O	75-80
ANP 3480	beta-dietilamino-etilamida del ácido m-metoxi fenoxi acético	1/1	2H <sub>2</sub> O	55-60
ANP 3489	beta-dietilamino-etilamida del ácido p-nitro fenoxi acético	1/1		97-98
ANP 3490	beta-dietilamino-etilamida del ácido p-n-butoxi-fenoxi acético	1/1	2H <sub>2</sub> O	62-63
ANP 3491	beta-dietilamino-etilamida del ácido dicloro-2,4-fenoxi acético	1/1		52-56
ANP 3492	beta-dietilamino-etilamida del ácido o-metoxi-fenoxi acético	1/1		producto higroscópico
ANP 3494	beta-dietilamino-etilamida del ácido p-acetil-fenoxi acético	1/1		80
ANP 3495	beta-dietilamino-etilamida del ácido alfa-naftil acético	1/1	0,5H <sub>2</sub> O	80-82
ANP 3497	beta-mono-etilamino-etilamida del ácido p-clorofenoxi acético	1/1		147-148
ANP 3501	beta-dietilamino-etilamida del ácido p-acetamino-fenoxi acético	1/1		154-156
ANP 3503	N-(m-metoxi-fenil)-N-(beta-dietilamino-etil) amida del ácido p-metoxi-fenoxi acético	1/1		114-115



Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los nuevos compuestos.

EJEMPLO 1:

5. Se disuelve, entibiando, 935 g de fenilbutazona en 2,7 litros de acetona al 20 % de agua y se filtra si ello es necesario.
10. Por otra parte se disuelven 863,5 g de dietilamino etilamida de ácido p-cloro fenoxi acético en 300 ml de acetona al 20 % de agua y se vierte la solución en la solución de fenilbutazona. Se produce un ligero calentamiento, la solución se clarifica. La sal cristaliza rápidamente. Seorea sobre büchner y se lava con 450 ml de acetona al 20 % de agua.
15. Se recristalizan los 1702 g de producto obtenido en 2450 ml de acetona al 20 % de agua y, después de secado en estufa a 37°, se obtienen 1585 g (86 %) de producto.
- Se trata de un polvo blanco cristalino cuyo punto de fusión (bloque maquenne) es de 87 - 89°.
20. El producto es insoluble en el agua y en el éter, el benceno, bastante soluble en el dioxano y en el cloroformo (el agua de cristalización se separa) y soluble en acetona así como en los alcoholes.
25. En solución a una concentración de  $2 \cdot 10^{-5}$  en alcohol etílico al 95 %, proporciona en ultravioleta un espectro que muestra máximos a 227 y 270 m $\mu$ .
30. Dosificaciones de agua por el método de Karl Fischer han mostrado que si el producto estaba bien aislado bajo la forma monohidratada, cuando se lo preparaba, como se ha descrito, en una mezcla de acetona y agua (4 : 1), se hidrataba poco a poco en el tiempo hasta la forma dihidratada, que



parece ser la forma estable del producto.

EJEMPLO 2:

5. Se disuelven 853,5 g de dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 1 litro de dimetilformamida y se le agrega una solución de 925,5 g de fenilbutazona en 1 litro del mismo solvente. Se diluye luego con 10 litros de agua. Se filtra para aislar el producto cristalizado que se obtiene así con un rendimiento del 93 %. Después de recristalización en acetona al 20 % de agua, el rendimiento final es del 79 %. El producto así obtenido está bajo la forma dihidratada.

EJEMPLO 3:

15. Se mezcla una solución de 284,5 g de N-dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 1 litro de cloruro de metileno con una solución de 308,3 g de fenilbutazona en 500 ml del mismo solvente. Se destila el solvente y se retoma el residuo oleoso por acetona al 20 % de agua donde cristaliza el producto. El rendimiento es próximo al 85 %.

20. EJEMPLO 4:

Se ponen en suspensión 616 g de fenilbutazona en 2 litros de metil etil cetona acuosa.

25. Se prepara por otra parte, una solución de 568 g de dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 1 litro del mismo solvente y mezcla. El calentamiento producido por la reacción permite la puesta en solución total de la fenilbutazona. Por enfriamiento, se obtiene el producto cristalizado con un rendimiento del 90 %.

EJEMPLO 5:

30. A una suspensión de 308,3 g de fenilbutazona en 1,5



5. litros de alcohol etílico al 50 %, se vierte una solución entibada de 284,5 g de dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 1 litro del mismo solvente. De la solución obtenida, y después de enfriamiento, se aísla el producto cristalizado que se obtiene con un rendimiento del 86 %.

EJEMPLO 6:

10. Se mezclan 6,42 g de clorhidrato de dietilamino etilamida de ácido p-cloro fenoxi acético en solución en 35 ml de agua y 6,16 g de fenilbutazona en solución en 20 ml de sosa cáustica normal y 35 ml de agua, La sal precipita y cristaliza poco a poco. Se obtienen 11,6 g del producto.

15. Los nuevos compuestos han sido sometidos a una experimentación farmacológica cuyos resultados están expuestos a continuación.

1. ESTUDIO TOXICOLOGICO de los compuestos ANP 3260

20. El estudio toxicológico se ha llevado a cabo sucesivamente sobre la laucha y en la rata de cepa Wistar. Todos los animales han sido distribuidos en lotes homogéneos, en lo que se refiere a su peso así como a su sexo. El producto, insoluble en el agua, ha sido administrado por la vía digestiva, bajo la forma de suspensión fina en una solución diluída de "Tween" 80.

25. Los animales han sido observados durante 48 horas y la dosis letal<sub>50</sub> ha sido calculada según el método de Litchfield y Wilcoxon.

a) Toxicidad aguda en la laucha.

30. Administrada por la vía oral, la nueva sal posee una DL<sub>50</sub> de 2000 mg/kg. La pendiente de la recta de regresión es de S = 1,25 y el intervalo de confianza, para P = 0,05,



está comprendido entre 1754 y 2280 mg/kg para la DL<sub>50</sub> y entre 1 y 1,6 para la recta de regresión.

Por comparación, la DL<sub>50</sub>, calculada según el mismo método, ha sido de 540 mg/kg para la fenilbutazona.

5. La pendiente de la recta de regresión es de S = 1,40. El intervalo de confianza para P = 0,05 está comprendido entre 457 y 657 mg/kg para la DL<sub>50</sub> y entre 1,09 y 1,79 para la recta de regresión.

b) Toxicidad aguda en la rata.

10. Los resultados de conjunto han conducido a una DL<sub>50</sub> de 3,550 mg/kg.

La pendiente de la recta de regresión es de S = 1,09. El intervalo de confianza está comprendido entre 3386 y 3727 mg/kg para la DL<sub>50</sub> y próximo de la unidad para la recta de regresión.

15. La DL<sub>50</sub> de la fenilbutazona ha sido de 1000 mg/kg.

Así, la nueva sal, administrada por vía oral, no presenta características de toxicidad importante: con respecto a la fenilbutazona, puede subrayarse, por el contrario, una disminución bastante importante de la toxicidad en favor de la nueva sal.

20. El cuadro siguiente resume el estudio toxicológico antes descrito:

Compuesto	Laucha DL <sub>50</sub> en mg/kg P.O.	DL <sub>50</sub> en mg/kg P.O.
Nueva sal	2000	3550
Fenilbutazona ANP 3260	540	1000



2. BUSQUEDA DE LAS PROPIEDADES ANTIVISCERALGICAS Y ANALGESICAS, de los compuestos ANP 3260.

Esta investigación ha sido efectuada en la laucha por medio de tres pruebas.

5. a) Prueba al ácido acético de Kostar.

La inyección de ácido acético determina en el animal manifestaciones dolorosas (torsiones, estiramientos del tronco). La disminución del número de estas reacciones después de administración del producto está en relación directa con su poder antivisceralgico.

10.

b) Prueba de la placa calentadora de Eddy.

La reacción dolorosa es provocada por una estimulación calórica aplicada al nivel de la superficie plantar de los animales. El tiempo de reacción, aumentado después de administración del producto, determina la potencia analgésica de dicho producto.

15.

c) Prueba de estimulación calórica de la cola (Amour y Smith).

20.

Se concentra un haz calórico sobre la cola del animal. La sensación de quemadura aparece en mayor o menor intervalo según el valor analgésico del producto.

25.

Los animales han sido sometidos sucesivamente a las tres pruebas. Los cuadros siguientes se refieren a los resultados obtenidos con respecto a los de la fenilbutazona 1 hora y 5 horas después de la administración del producto.



a) Prueba al ácido acético

Compuesto	Dosis mg/kg (vía oral)	Porcentaje de inhibición de las reacciones dolorosas	
		1 H después	5 H después
(ANP 3260) Nueva sal	500	70 %	75 %
Fenilbutazona	250	23 %	54 %

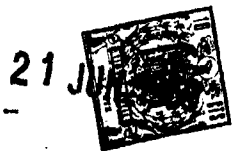
b) Prueba de la placa calentadora.

Compuesto	Dosis mg/kg (vía oral)	Porcentaje de analgesia	
		1 H después	5 H después
(ANP 3260) Nueva sal	500	42 %	19 %
Fenilbutazona	250	10 %	0 %

c) Prueba de Amour y Smith.

Compuesto	Dosis mg/kg (vía oral)	Porcentaje de analgesia	
		1 H después	5 H después
(ANP 3260) Nueva sal	500	39 %	12 %
Fenilbutazona	250	6 %	15 %

5. La actividad analgésica de la nueva sal, teniendo en cuenta el porcentaje de fenilbutazona que contiene, es netamente superior a la de esta última.



3. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIFLOGISTICA del ANP 3260

La experimentación ha sido llevada a cabo en la laucha y la rata distribuidas en lotes homogéneos. Para determinar la actividad antiinflamatoria se ha buscado la regresión del edema provocado al nivel de la superficie plantar de las patas posteriores por medio de una inyección de un agente flogógeno, caolín o formaldehido.

5.

a) Prueba al caolín.

10.

La regresión del edema es determinada por la diferencia de los pesos de las patas seccionadas después de sacrificar los animales.

Los resultados obtenidos con la nueva sal y la fenilbutazona están consignados en los siguientes cuadros:

- LAUCHA -

Sustancia	Dosis en mg/kg			
	250	375	500	750
Nueva sal (ANP 3260)	8 %		39%	47 %
Fenilbutazona	35 % 20 %	33 %		
Nueva sal (ANP 3260)	30 %	30 %		

21 JUN 1959

Código	Dosis mg/kg	Mortalidad	Regresión del edema
Nueva sal (ANP 3260)	500	0 %	61 %
	750	0 %	99 %
- id -	500	0 %	98 %
	750	0 %	95 %
Fenilbutazona	250	20 %	4 %
	375	80 %	29 %
Fenilbutazona	250	0 %	63 %
	375	20 %	81 %

b) Edema al formaldehído en la laucha.

Código	Dosis mg/kg P.O.	Mortalidad	Regresión del edema
Nueva sal (ANP 3260)	100	0 %	7 %
	250	0 %	27 %
	500	0 %	31 %
- id -	500	0 %	42 %
	750	0 %	31 %
Fenilbutazona	50	0 %	0 %
	100	0 %	31 %
	250	0 %	12 %
Fenilbutazona	250	0 %	44 %
	375	20 %	71 %

La actividad antiinflamatoria de la nueva sal, comparada a la de la fenilbutazona, está señalada por una regresión más importante del edema al caolín y por una acti-



vidad prácticamente igual sobre el edema al formol. Teniendo en cuenta la relación de las toxicidades de las dos sustancias, la comparación queda netamente a favor de la nueva sal.

5. 4. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD SOBRE LA MUCOSA GÁSTRICA del ANP 3260  
Inyecciones cotidianas de fenilbutazona durante 6 días consecutivos a razón de 150 mg/kg, por vía intramuscular, ocasionan en la rata úlceras gástricas en proporciones que varían del 20 al 60 %.

10. En las mismas condiciones, la inyección cotidiana de la nueva sal (300 mg/kg por la misma vía) deja la pared estomacal absolutamente intacta.

5. INVESTIGACION DE LA ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR del ANP 3260

15. El estudio en un primer tiempo sobre el corazón aislado de conejo, según el método de Langendorf y en un segundo tiempo sobre el perro anestesiado al cloralosa ha dado los siguientes resultados:

- a) Sobre el corazón aislado, la inyección de la nueva sal en dosis progresivas de 50 <sup>500</sup>  $\gamma$  a/no ha dado lugar a perturbación alguna, sea tanto sobre la vasomotricidad coronaria o sobre la fibra miocárdica. En una dosis tóxica (1 mg), la depresión cardiaca es sólo momentánea.

- b) En el perro anestesiado, la inyección intraduodenal de la nueva sal, que corresponde a un valor de 6 comprimidos dosificados a 0,20 g, no ha ocasionado ningún cambio sobre la presión arterial, la respiración y el volumen renal. Los diversos reactivos del sistema neurovegetativo (adrenalina, noradrenalina, acetilcolina) no han sufrido ninguna disminución de su actividad de tensión propia.

30. De este modo, en definitiva, para la nueva sal:



1) La toxicidad aguda está disminuida con respecto a la de la fenilbutazona.

2) Las actividades antiviscerálgica y analgésica están aumentadas.

5. 3) La actividad antiinflamatoria es mejorada.

4) La acción nociva de la fenilbutazona con respecto a la mucosa gástrica es eliminada.

La nueva sal puede ser utilizada en medicina humana como antiinflamatoria.

10. La nueva sal puede, a tal efecto, ser presentada en asociación con un excipiente o vehículo corriente; en particular puede estar asociada con un excipiente para la administración oral, por ejemplo para comprimidos o estar presentada en óvulos de gel. Puede estar presentada también

15. en supositorios o también en pomada de uso externo. Los comprimidos pueden estar dosificados en 200 mg de nueva sal y los supositorios en 400 mg; la pomada puede estar dosificada al 5 % en peso.

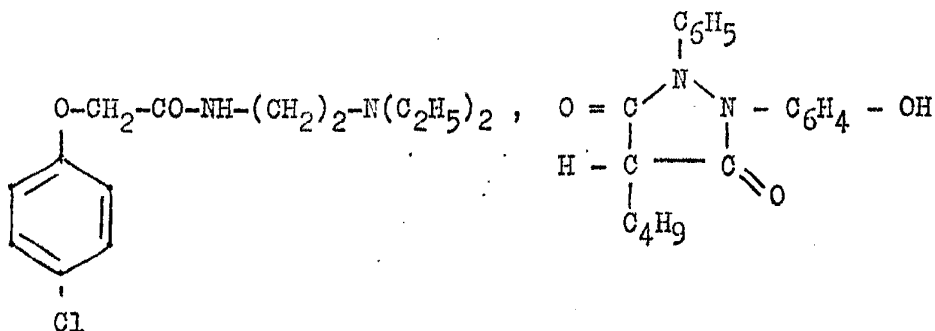
20. Ejemplos típicos de composición farmacéutica, se dan a continuación:

1 <sup>a</sup> ) Sal de fenilbutazona y de dietilamino etilamida de ácido p-cloro fenoxi acético	0,40 g
Excipiente "Witepsol"	2,30 g
para un supositorio que pese	<u>2,70 g</u>
2 <sup>a</sup> ) Sal especificada antes	0,20 g
Lactosa	0,03 g
Estearato de magnesio	0,002 g
para una perla de gel cargada a	<u>0,232 g</u>

Hasta la fecha ha sido satisfactoria una posología de 200 a 1000 mg por día.

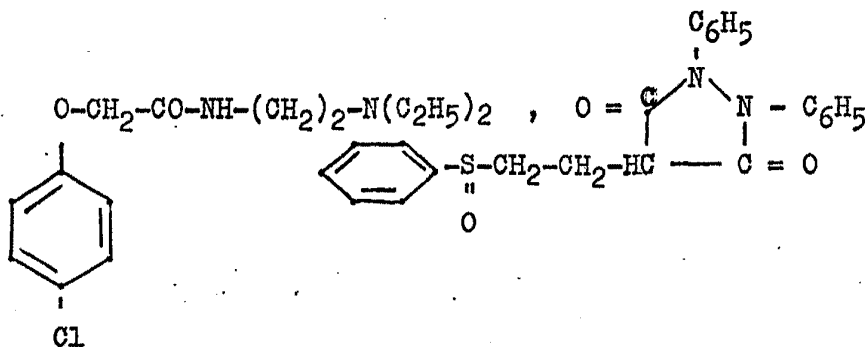


EJEMPLO 7:



5. Se disuelven 12 g de monohidrato de 4-n-butil 3,5-dioxo 2-(p-hidroxi finil) 1-fenil pirazolidina en 20 ml de acetona y se vierte esta solución en una solución de 10 g de dietilamino etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 100 ml de acetona. Se produce un calentamiento y, al enfriarse luego, aparecen cristales que se filtran y lavan con acetona. Al cabo de recristalización en acetona, se obtienen 18 g de producto que funde a 125-129°C y que se denominará ANP 3569.

10. EJEMPLO 8:



Se disuelven 4,8 g de 4-(fenil-sulfinil-2-etil) 3,5-dioxo 1,2-difenil pirazolidina y 3,4 g de dietilamino-etilamida del ácido p-cloro fenoxi acético en 30 ml de acetona.



Se produce un calentamiento. Al cabo de una hora se evapora el solvente y se seca el residuo al vacío con anhídrido fosfórico. Se obtiene un producto pulverulento que funde entre 60 y 80°C, y que se denominará ANP 3570.

5. Además de los compuestos consignados en la Tabla I precedente, se han preparado también aquellos que derivan de la di-(beta-dietilamino-etil) amida del ácido p-cloro fenoxiacético (ANP 3404, proporción molecular PhB:amida = 2/1; punto de fusión 52-54°C) y de la beta-dietilamino etilamida del ácido p-metoxi fenoxi acético (ANP 3488,
10. proporción molecular 1/1; una molécula de agua de cristalización; punto de fusión 72-74°C) que son poco tóxicas (DL 50 superior a 2 g/kg en el ratón; vía oral) pero no son activos en el ensayo de determinación del poder anti-inflamatorio definido más adelante.
15. Para determinar la actividad de los compuestos arriba citados, en comparación con aquella de otros provenientes del producto de adición molécula a molécula de la fenil-butazona o n-butil 3,5-dioxo 1,2-difenil pirazolidina y de la beta-dietilamino-etilamida del ácido p-cloro-fenoxi acético (tales como ANP 3260), se han efectuado
20. los ensayos siguientes:
- 1º) Toxicidad aguda por vía bucal en el ratón.
- Los distintos compuestos, en suspensión fina en goma arábica al 5 %, fueron administrados a lotes de 10
25. ratones homogéneos en peso y sexo. La DL 50 fué calculada según el método de Litchfield y Wilcoxon (Método simplificado de Evaluar el Efecto de Dosis Experimentales, J. Pharm. and Ex. Terap., 1949, 96, págs. 99-113).
- 2º) Actividad anti-inflamatoria respecto del edema
30. de caolín en los ratones, por vía bucal.



Los compuestos, en suspensión en goma arábica al 5 %, fueron administrados por vía bucal a razón de 500 mg/kg una media hora antes de la inyección de caolín. Este fué inyectado en cantidades de 0,05 ml por vía subcutánea, al nivel de la almohadilla plantal de las patas posteriores, utilizándose 10 animales para cada producto. El experimento necesitaba además:

5. a) una partida testigo receptora, por vía subcutánea, nada más que de la suspensión de caolín al 10 %.
10. b) una partida testigo receptora, por vía subcutánea, nada más que de agua destilada.

Los animales fueron sacrificados al cabo de 5½ horas, seccionando las patas posteriores a la altura de la articulación tibio-tersiana. El pesaje se efectuó entonces por partida y por producto y la relación de pesos de los edemas se calculó en función del peso de las patas de los animales testigos.

En la Tabla II siguiente se ha reunido los resultados



TABLA II

Compuesto	DL <sub>50</sub> (vía oral) en el ratón mg/kg	Actividad
Fenilbutazona	600	1,0
ANP 3260	2000	1,5
ANP 3442	>2000	<1
ANP 3479	1500	2,00
ANP 3480	800	1,6
ANP 3489	>2000	1,5
ANP 3490	>2000	1,5
ANP 3491	1000	1,5
ANP 3492	>2000	<1
ANP 3494	1500	<1,5
ANP 3495	>2000	1
ANP 3497	>2000	<1
ANP 3501	>2000	<1
ANP 3503	1000	<1
ANP 3404	2000	<1 (aprox. 0,1)
ANP 3488	2000	<1 (aprox. 0,08)



- de toxicidad aguda y de la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la Tabla I, comparándolos con los resultados obtenidos con la fenil-butazona y el ANP 3260 arriba citado (la fenil butazona se administró en dosis de 250 mg/kg en vez de los 500 mg/kg empleados con los nuevos compuestos). Tal como se puede constatar, los compuestos tienen una cierta actividad anti-inflamatoria que, algunas veces, es igual a la que presenta el compuesto ANP 3260 (ANP 3489, ANP 3490, ANP 3491).
- 5.
10. Los compuestos de la Tabla I pueden ser utilizados como anti-inflamatorios bajo las mismas formas farmacológicas, particularmente en comprimidos, píldoras o cápsulas, por ejemplo con 200 mg de principio activo, o en supositorios con, por ejemplo, 400 mg de principio activo, pudiendo éste hallarse constituido por uno o más de los compuestos de Tabla I, eventualmente asociados con otros conocidos.
15. El estudio farmacológico de los compuestos ANP 3569 y ANP 3560 será expuesto a continuación.
20. - ANP 3569 -  
A) Toxicidad.
25. Se administró ANP 3569 y el compuesto de fenilbutazona del cual deriva (oxifenbutazona) por vía oral, en suspensión en goma arábiga al 5 %, a razón de 0,5 ml de suspensión por 20 g de ratón. Al cabo de cinco días la mortalidad fué censada y la DL<sub>50</sub> calculada según el método de Litchfield y Wilcoxon.
- La DL<sub>50</sub> es de 1,5 g/kg para el ANP 3569 y de 0,9 g/kg para la oxifenbutazona.
30. Dada la relación de pesos moleculares, el ANP 3569



no presenta ventajas toxicológicas con respecto a la oxifenbutazona.

B) Actividad anti-inflamatoria.

5. Luego de formar lotes homogéneos de 10 ratas machos, se administraron por vía bucal ANP 3569 y oxifenbutazona, 30 minutos antes de la inyección de caolín al nivel de la superficie plantar de la pata posterior izquierda de cada animal (0,1 ml de una suspensión al 10 %). La pata posterior derecha de cada animal recibió 0,1 ml de suero fisiológico y sirvió de testigo.

10.

Los animales fueron sacrificados 5  $\frac{1}{2}$  horas después del comienzo del experimento. Las patas posteriores se seccionaron al nivel de la articulación tibio-tarsiana y pesadas separadamente. El peso del edema quedó determinado por la diferencia de pesos entre la pata tratada con caolín y la pata tratada con suero fisiológico. El porcentaje de inhibición al edema se calculó en función al peso del edema de los lotes tratados, comparado a aquel de las ratas testigo.

15.

20. Con dosis de 400 mg/kg, el ANP 3569 redujo el edema provocado en 65 % y, con dosis de 200 mg/kg, la oxifenbutazona lo redujo en 71 %.

C) Efecto ulcerígeno.

25. Se formaron 10 lotes de 10 ratas hembras. Se inyectó la oxifenbutazona por vía intramuscular a razón de 150 mg/kg. Se hizo lo mismo con el ANP 3569 a razón de 300 mg/kg. Las ratas fueron sacrificadas 15 horas después y se hizo un estudio macroscópico de los estómagos extraídos, a fin de evaluar las erosiones hemorrágicas eventuales debido a los efectos ulcerígenos de las sustancias.

30.



La tabla siguiente resume los resultados obtenidos:

Código	Dosis mg/kg (i.m.)	% de ratas con úlceras	Calidad de las úlceras
OXIFENBUTAZONA	150	60	4/10 +
	150	60	2/10 +++
ANP 3569	300	0	-

+ Puntos hemorrágicos

+++ Ulceraciones graves

- ANP 3570 -

5. A) Toxicidad.

La DL<sub>50</sub> (vía oral) del ANP 3570 en los ratones es de 675 mg/kg, y aquella del derivado pirazolado correspondiente (sulfinpirazona) es de 325 mg/kg.

B) Actividad anti-inflamatoria.

10. Los porcentajes de regresión del edema, en el mismo experimento que para el ANP 3569, han sido los siguientes:

39 % para el ANP 3570 con dosis de 300 mg/kg.

15 % para la sulfinpirazona con dosis de 150 mg/kg.

C) Actividad ulcerígena.

15. La tabla siguiente reúne los resultados obtenidos:

Código	Dosis mg/kg (i.m.)	% de ratas con úlceras	Calidad de las úlceras
SULFINPIRAZONA	150	40	3/10 +
			1/10 +++
ANP 3570	300	0	-

21 JUN



- Igual que los compuestos de la Tabla I, los compuestos ANP 3569 y ANP 3570 pueden ser utilizados como anti-inflamatorios. Pueden ser presentados, en particular, asociados con un excipiente para administración oral, por ejemplo, en comprimidos o en cápsulas, o con un excipiente para administración endorrectal o con un excipiente para administración parenteral, o aún con un excipiente para aplicación local (bajo la forma de crema, pomada, suspensión, emulsión o lechada, por ejemplo), el tenor en principio activo puede ser de 100 a 300 mg en todos los casos y el principio activo puede estar constituido por uno u otro de estos compuestos, o ambos, así como también en asociación con uno o más de los compuestos de la Tabla I, y/o ANP 3260. La posología diaria es, preferentemente, de 200 a 800 mg por día.

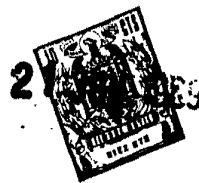
Los ejemplos siguientes constituyen formas típicas farmacéuticas:

1) Vía oral

Bajo forma de cápsulas, por ejemplo	ANP 3499	0,200 g
	Estearato de magnesio	0,004 g
	para cada cápsula	
Bajo forma de comprimidos, por ejemplo	ANP 3479	0,200 g
	Fosfato tricálcico	0,100 g
	Polividona	0,012 g
	Talco	0,015 g

Bajo forma de cápsulas masticables.

Bajo forma de comprimidos recubiertos o bajo forma de recubrimiento gastro-resistente a base de acetoftaleato de celulosa, por ejemplo.



Puede ser empleado solo o asociado a otros principios activos.

2) Vía rectal

Bajo forma de supositorios, por ejemplo	ANP 3479	0,400 g
	Glicéridos semisintéticos	c.s. 2 g

Bajo forma de cápsulas rectales.

5. Aquí también el compuesto puede hallarse solo o asociado con otros principios activos.

3) Vía parenteral

Bajo forma de solutos inyectables, por ejemplo	ANP 3480 ó 3479	0,100 g
	Polipropileno glicol	c.s. 1 ml

4) Vía percutánea

Bajo forma de cremas, pomadas, suspensiones, leches, emulsiones,

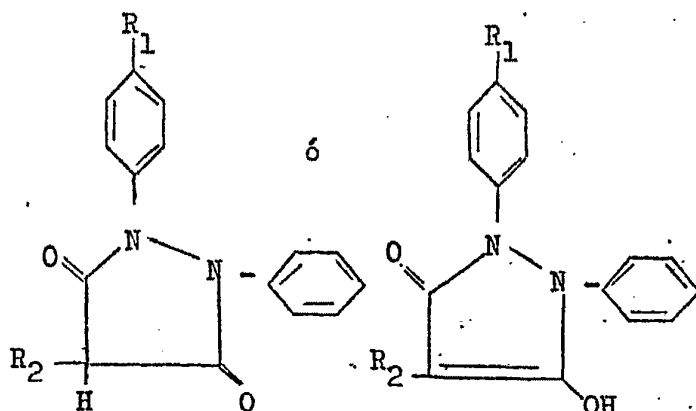
por ejemplo	ANP 3491	5 g
	Cera emulsificante de cetomagrocol	15 g
	Perhidroscualeno	5 g
	Agua purificada	c.s. 100 g

- N O T A -

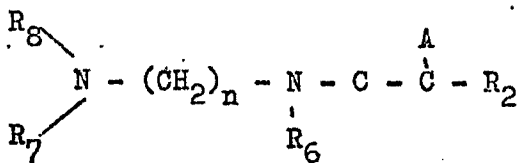
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRAZOLIDINADIONA ; caracterizándose por lo siguiente:



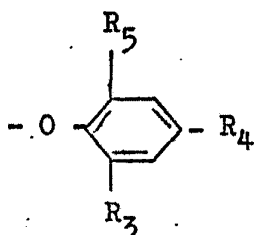
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolidina-diona, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general I:



5. en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno ó un radical -OH, y R<sub>2</sub> significa un radical n-butilo o 2-fenil-sulfinilo, en proporción equimolar con un compuesto de fórmula general II:



en la que A representa un radical de fórmula





- o un radical néfílo,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro un radical metóxi;  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un radical metóxi, un radical nitro, un radical n-butóxi, un radical acetilo, un radical acetamido, y  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno ó un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un radical metilo;  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un radical 3-metóxi-fenil;  $R_7$  y  $R_8$  significan respectivamente un radical metilo o un radical etilo; y n significa 2 ó 3, desarrollándose la reacción en el seno de un diluyente o mezclas de diluyentes tales como el acetato de etilo ó las mezclas de dioxano y agua, de etanol y agua ó de acetona y agua.
- 5.
- 10.
- 15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno ó un radical -OH,  $R_2$  significa el radical n-butilo ó el radical 2-fenilsulfinilo y  $R_7$  y  $R_8$  signifícan respectivamente un radical etilo, n significa 2,  $R_4$  significa un átomo de cloro y A significa el radical fenóxi, el filuyente utilizado es acetona.

20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en el seno de dimetilformamida y a continuación se diluye con agua, para dar un compuesto final con dos moleculas de agua de hidratación.

25.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirazolidina-diona; tal y como queda sus-

30.



1969

tencialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 JUN. 1969

Madrid,

LABORATOIRES ANPHAR.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmador A. GARCIA BRAVO