

362 268

N.º 40.511

S.S. OA/5309-692

Memoria descriptiva



24 ENE 1969

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de N.V. OUGARON

entidad / de nacionalidad ~~XXXXXXXXXXXXXX~~ holandesa

con domicilio en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda

por: "PROCEDIMIENTOS PARA LA FABRICACION DE NUEVAS MIRANO-
LIDINAS SUSCRIBIDAS" (Clase Internacional 007d AG1k)

22.1.1969

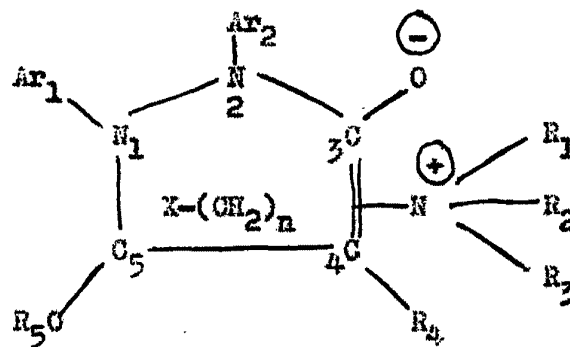
POOR
QUALITY

24 FNE.



La invención se refiere a nuevos compuestos biológicamente activos y a su preparación.

Los nuevos compuestos tienen la fórmula general:



I

5 en la cual R_1 , R_2 y R_3 pueden ser idénticos o diferentes y representan un grupo alcohilo sustituido o no sustituido con 1-5 átomos de carbono, o bien R_2 y R_3 pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de nitrógeno adyacente,

10 R_4 es hidrógeno, un grupo alifático saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, cicloalifático, arilalifático o aromático, o un grupo acilo o hidroxilo, grupos que pueden estar sustituidos,

15 R_5 = hidrógeno, alcohilo inferior, arilo, arilalcohilo o acilo,

$X = O$ o S ,

$n = 2$ ó 3 , y

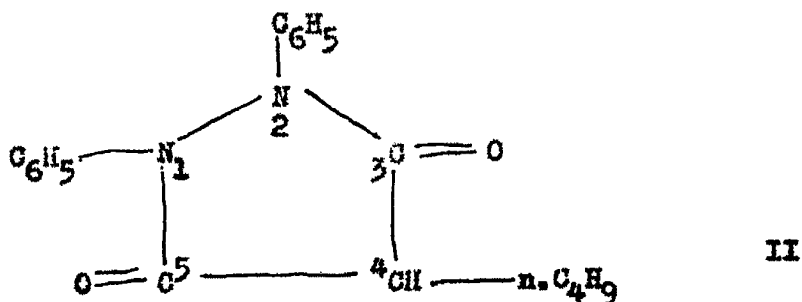
20 Ar_1 y Ar_2 representan grupos fenilo sustituidos o no sustituidos, o cualquiera de los dos un grupo cicloalcohilo o alcohilo.

22.1.1969

- 2 -

24 ENE 

Sabido es que la fenilbutazona, de fórmula:



5 descrita en la memoria descriptiva de patente Holandesa Núm. 73.197 tiene una actividad analgésica y antipirética. Este compuesto es un representante importante de los sedantes del grupo de las 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas 4-sustituidas que existen en el mercado. La memoria descriptiva de patente arriba mencionada y gran número de patentes más recientes, por ejemplo, las patentes Holandesas Núms. 76.756, 76.757, 89.120, 89.284, 10 89.537, 89.778, 91.818, 94.884, la patente Belga Núm. 590.756 y la patente Británica Núm. 779.507 describen numerosos derivados de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina que pueden distinguirse unos de otros por los sustituyentes en uno o más de los grupos fenilo y tienen sustituyentes muy diferentes en la posición 4 de la molécula 15 de pirazolidina. Se dice que todos estos compuestos poseen una actividad analgésica, antipirética y antiflogística más o menos enérgica.

20 Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

24 FM



nas de las cuales pueden derivarse. Además tienen una estabilidad excelente.

5 Los productos de partida para la preparación pueden obtenerse a partir de las conocidas pirazolidinas correspondientes por esterificación de la forma enólica de la manera convencional. Así, por ejemplo, puede obtenerse el 3-metiléster por reacción del diazometano con una solución de éster, como ha sido descrito, por ejemplo, por E. M. Hammond y otros en J. Chem. Soc. 1957, I, 1062-67.

10 La reacción de estos ésteres con amino-alcoholes tiene lugar mezclando estas sustancias y, si se requiere, calentando la mezcla de reacción. Después de la evaporación de la mezcla de reacción se obtiene usualmente un producto final cristalino, que puede recuperarse en un estado puro a partir de un disolvente orgánico por recristalización. Estos compuestos tienen la fórmula I, en la cual R₅ representa hidrógeno.

15 Se ha encontrado también que los últimos compuestos pueden esterificarse y esterificarse en la posición 5 por métodos convencionales. Así, por ejemplo, la esterificación puede tener lugar con un anhídrido de ácido en, por ejemplo, piridina, o con un cloruro de ácido por medio de una base orgánica de un pK > 5,2, especialmente aminas terciarias, tales como trimetil amina y trietil amina. Los anhídridos utilizados en este procedimiento pueden derivarse de ácidos carboxílicos sustituidos, por ejemplo, por grupos halógeno y/o oxo.

25 Se obtienen muy buenos rendimientos de estos ésteres utilizando un anhídrido de los ácidos grasos in-



feriores con 1-6 átomos de carbono en la preparación.

Los productos de reacción del 3-metiléster de las 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas, que están sustituidas en la posición 4 por un grupo alcohilo con 1-6 átomos de carbono, con alcohol dimetilaminoetilico, poseen propiedades muy favorables. Estos productos tienen la fórmula I, en la cual R_1 , R_2 y R_3 representan un grupo metilo, R_4 un grupo alcohilo inferior, R_5 hidrógeno, Ar_1 y Ar_2 fenilo, X es 0 y n es 2.

El compuesto de esta clase con el grupo n-butilo en la posición 4, que en adelante se denomina compuesto A, se comparó con la fenilbutazona (fórmula II), que en adelante se denomina compuesto B, la última como representante de las 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas 4-sustituidas.

La solubilidad de los dos compuestos, medida en 100 ml. de agua, presenta una diferencia notable:

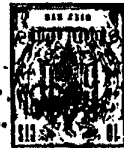
Solubilidad		
A	30 g	20°C
B	70 mg	22,5°C

Se encontraron diferencias acusadas en favor del compuesto A en la dosis letal media determinada en ratas.

Las actividades antiflogísticas se compararon en los siguientes ensayos farmacológicos:

1. El ensayo del granuloma según R.P. Dorfman, descrito en "Methods in Hormone Research",

24 FEB



5

vol. II, págs. 359-60 (1962), Academic Press, Nueva York, por el cual se mide la inhibición de la formación de tejido conjuntivo, ocasionada por la administración del compuesto a examinar

Inhibición		
Dosis	A	B
50 mg/kg	12%	Nula

10

2. El ensayo de la bolsa Carragenina-aire según A. Boris y R.H. Stevenson, descrito en Arch. Int. Pharmacodyn. 153, 205 (1965), por el cual se mide la inhibición de la cantidad de exudado, ocasionada por la administración del compuesto a examinar. En la tabla siguiente se expresa la inhibición en porcentajes:

15

Inhibición de exudado		
Dosis	A	B
12,5 mg/kg	44%	24%
25 mg/kg	75%	46%

20

con una dosis de 5 mg./kg., el contenido total de hemoglobina del exudo acusa una inhibición del 89% con un compuesto A y una inhibición del 52%



con el compuesto B.

Los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 en los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden ser sustituidos por grupos halógeno, hidroxilo o amino. R_2 y R_3 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, tal como, por ejemplo, un anillo de piperidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirimidina, imidazolidina, oxazolidina, o tiazolidina.

Como ejemplos de R_4 se mencionan: metilo, etilo, propilo y butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, benzilo, fenilo, γ -fenilpropilo, α -feniletilo, p-fenilbencilo, p-astoxibencilo, piperonilo; $R-C_nH_{2n}$, en el cual R representa un radical heterocíclico, y n es 2, 3 ó 4, ó un grupo hidrocarburo con no más de 10 átomos, interrumpido por hetero-átomos, o un radical hidrocarbónico alifático sustituido por un grupo hidroxilo, carboxilo u oxo, o un grupo acilo alifático, o un grupo metilo o etilo sustituido por un grupo heterocíclico monocíclico.

Los grupos fenilo en las posiciones 1 y 2 de las fórmulas I y III pueden estar sustituidos, por ejemplo, por alcoholo, alcoxilo, halógeno, alcohilmercapto, aciloxi, acilamino, hidroxilo, carbasilo, carboxilo, CF_3 o arilalcoholo. Ejemplos de un grupo alcoholo o cicloalcoholo, representado por uno de los grupos Ar_1 y Ar_2 son grupos alcoholo con 1-10 átomos de carbono, ciclopentilo y ciclohexilo.

Debido a sus intensas actividades antiflogísticas y analgésicas, los presentes compuestos son ex-

24 ENE 1969



5 cepcionalmente adecuados para su utilización como medica-
mentos en la práctica humana y veterinaria. Las posibi-
lidades de administración y la reabsorción por el cuer-
po están notablemente mejoradas por la gran solubilidad
de los nuevos compuestos en los líquidos acuosos. Los pre-
sentes líquidos pueden mezclarse con un vehículo farmacéu-
tico adecuado para administración enteral, parenteral,
local o rectal, constituido por una o más sustancias
sólidas o líquidas, orgánicas o inorgánicas. Sustancias
10 inertes tales como agua, gelatina, almidón, lactosa,
estearato de magnesio, talco, aceite vegetal, polial-
quilon-glicoles, colesterol u otros vehículos conocidos
para medicamentos, son sustancias adecuadas para este pro-
pósito. Las preparaciones pueden tener la forma de ta-
15 bletas, tabletas recubiertas, supositorios, cremas, cáp-
sulas o ampollas con soluciones o emulsiones. Si se re-
quiere, pueden esterilizarse o contener un agente de
conservación. Estas preparaciones pueden contener tam-
bién otros medicamentos. Preferiblemente deben contener
20 aproximadamente de 50 a 500 mg., especialmente de 100
a 300 mg., de sustancia activa por unidad de dosifica-
ción. Así, por ejemplo, una crema puede contener 5% en
peso o más de sustancia activa. Las tabletas y otras uni-
dades de dosificación para uso enteral están provistas
25 de una capa resistente a los ácidos a fin de impedir la
descomposición de los compuestos activos en el estómago.

Los ejemplos que siguen describen la prepara-
ción y propiedades de compuestos según la invención,
así como la fabricación de algunas preparaciones farmacéu-
ticas de compuesto A, pero el alcance de la invención no
30



está limitado por estos ejemplos.

Ejemplo I

5 Veinticinco gramos de 1,2-difenil-3-metoxi-4-n-butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina y 50 ml de dimetilamino-
etanol se calentaron a 100°C durante 4 horas en un ma-
traz de 100 ml. de fondo redondo. Durante esta operación
se excluyó el aire y el oxígeno por medio de una lenta
corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se evapo-
ró después en el vacío hasta sequedad y la masa de cris-
tales resultante se recrystalizó a partir de una mezcla
10 de benceno y cloruro de metileno. Se obtuvieron 30 g. de
3-enolato de 1,2-difenil-4-n-butil-5-hidroxi-5-trimetil-
amonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina, de punto de fusión 167-169°C.
De una manera similar se hizo reaccionar 1,2-difenil-3-
metoxi-4-n-butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina con dimetil-ami-
nopropanol. Se obtuvo el 3-enolato de 1,2-difenil-4-n-bu-
15 til-5-hidroxi-5-trimetilamoniopropoxi- Δ^3 -pirazolidina
(punto de fusión 109,5-110,5°C) con un rendimiento de 61%.

De una manera similar se hizo reaccionar
20 1-fenil-2-metil-3-metoxi-4-n-butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina
con dimetilaminopropanol. Se obtuvo el 3-enolato de
1-fenil-2-metil-4-n-butil-5-hidroxi-5-trimetilamoniopro-
poxi- Δ^3 -pirazolidina, en forma de un aceite.

Ejemplo II

5 g. de 1,2-difenil-3-etoxi-4-n-butil-5-oxo-

24 FNE



5 Δ^3 -pirazolidina, de punto de fusión 22-24°C y preparada con diazo-etano, se hicieron reaccionar con dimetilamino-etanol de acuerdo con el ejemplo I. Se obtuvieron 4,2 g. de 3-enolato de 1,2-difenil-4-n-butil-5-hidroxi-5-etildimetil-amonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina, de punto de fusión 103-105°C.

Ejemplo III

10 Diez gramos de 1-fenil-2-o.benciloxifenil-3-metoxi-4-n.butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina se trataron con dimetil-amino-etanol de acuerdo con el ejemplo I, pero en este caso la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 90°C. Rendimiento después de la re-
15 cristalización: 7,6 g. de 3-enolato de 1-fenil-2-o.benciloxi-fenil-4-n.butil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina.

Ejemplo IV

20 25 g. de 1,2-di-p.metoxifenil-3-metoxi-4-n.butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina, de punto de fusión 80-82°C se calentaron a 110°C junto con 50 ml de dimetil-aminoetanol durante 3 horas. Se trató la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo I. Se obtuvieron 22,5 g. de 3-enolato de 1,2-di-p.metoxi-fenil-4-n.butil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina en



forma de un aceite viscoso de color amarillo claro.

Ejemplo V

5 Veinte gramos de 1,2-difenil-3-metoxi-4-metil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina de punto de fusión 126,5-127,5°C se hicieron reaccionar con dimetil-aminoetanol como se describe arriba. Se obtuvieron 25,5 g. de β -enolato de 1,2-difenil-4-metil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina, de punto de fusión 99-100°C.

Ejemplo VI

10 Diez gramos de 1,2-di-p.clorofenil-5-metoxi-4-n.butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina se hicieron reaccionar con dimetil-aminoetanol como se describe en el ejemplo I. Después de la recristalización a partir de cloroformo se obtuvieron 6,9 g. de β -enolato de 1,2-di-
15 -p.clorofenil-4-n.butil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina.

Ejemplo VII

20 De acuerdo con el ejemplo I, se preparó el β -enolato de 1-p.acetoxifenil-2-fenil-4-n.butil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazolidina a partir



de 10 g. de 1-p.ace:oxifenil-2-fenil-3-metoxi-4-n.butil-
-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina (punto de fusión 189-193°C).

Rendimiento, 7,5 g.

Ejemplo VIII

5

Tres gramos de 1,2-difenil-3-metoxi-4-n.
butil-5-oxo- Δ^3 -pirazolidina y 5 ml. de dimetilaminoeta-
notiol se calentaron juntos a 100°C durante 2 horas.
Después de la evaporación del exceso de este reactivo en
el vacío y del secado del residuo resultante se obtuvie-
ron 3,8 g. de β -enolato de 1,2-difenil-4-n.butil-5-hi-
droxi-5-trimetilamonioacetanotioxi- Δ^3 -pirazolidina, en for-
ma de un aceite de color amarillo claro. Después de la pu-
rificación se obtuvo un producto cristalino (punto de
fusión 178-182°C)

10

15

Ejemplo IX

20

a) Cuatro gramos del producto del ejemplo I
se añadieron a 16 ml. de piridina seca. A esta mezcla
se añadieron 1,6 ml. de anhídrido acético, con agite-
ción. Después de agitar la mezcla durante 1 hora a la
temperatura ambiente, se disolvió el producto de par-
tida. Se evaporó el líquido en el vacío a 60°C hasta
sequedad, después de lo cual se añadieron 5 ml. de
etanol absoluto y la mezcla se evaporó de nuevo a



24 FNE 1969

sequedad. El producto cristalino resultante se re-
 cristalizó a partir de una pequeña cantidad de alcohol
 absoluto; las trasas de piridina y de sub-produc-
 tos se eliminaron por lavado con éter seco. Se ob-
 tuvieron 3,6 g. de 3-enolato de 1,2-difenil-4-n.bu-
 til-5-acetoxi-5-trimetilamonioacetoxi- Δ^3 -pirazolidina,
 de punto de fusión 125-127°C.

5

b) A partir de 4 g. del 5-hidroxi-compuesto arriba men-
 cionado se prepararon del mismo modo:

10

el propionato, punto de fusión 93-95°C (temperatura
 de reacción 25°C); el butirato, punto de fusión
 40-45°C (temperatura de reacción 30°C); el palmita-
 to, un aceite (temperatura de reacción 100°C).

15

El ácido palmítico, liberado durante la preparación
 del palmitato, se eliminó disolviendo la sustancia
 en acetato de etilo, seguido por extracción con ál-
 cali 1N, después de lo cual la capa de acetato de
 etilo se lavó hasta reacción neutra, y seguidamente
 se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporándose
 finalmente.

20

c) De la misma manera descrita en a) se convirtió el
 5-hidroxi-compuesto con ácido monocloro-acético en
 piridina seca, a 0°C, en el compuesto 5-cloroacetoxi-
 Este compuesto se vertió en amoníaco líquido a fin
 de sustituir el átomo de halógeno por NH₂. El amo-
 níaco y el cloruro amónico formados durante este
 procedimiento se eliminaron por evaporación y el
 producto final se recrystalizó a partir de etanol.
 Rendimiento: 83%.

25

24 FINE



Ejemplo X

1 g. de 3-enolato de 1,2-di-p.metoxifenil-
-4-n.butil-5-hidroxi-5-trimetilamonioetoxi- Δ^3 -pirazo-
lidina se calentó a 100°C, durante 3 horas, junto con
0,64 g. de anhídrido fenil-acético y 5 ml. de piridina.
5 La piridina se eliminó luego de la mezcla de reacción
por evaporación en el vacío. El residuo aceitoso se di-
solvió en acetato de etilo, se lavó luego con agua y
seguidamente con álcali 1N para eliminar cualesquiera
trazas de ácido fenil-acético. La solución resultante
10 se lavó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a
sequedad. Se obtuvieron 1,26 g. del éster fenil-acético,
en forma de un aceite.

Ejemplo XI

Tabletas

15 Los componentes que se indican a continua-
ción se tamizaron, y seguidamente se mezclaron a fondo
y se comprimieron en tabletas de 20 mm. de diámetro:

Compuesto A	100 mg. por tableta
fosfato de calcio	50 " " "
20 microcelulosa	50 " " "
almidón de patata	35 " " "
talco	3,5" " "

Estas tabletas se granularon con un tamiz de 841 micras
de abertura. Entonces se añadió una cantidad de 1,5 mg.



de estearato de magnesio por cada tableta, después de lo cual se mezclaron las sustancias durante 1 minuto en un mezclador de tambor. La masa se comprimió luego en tabletas cóncavas rayadas de 9 mm de diámetro.

5 Estas tabletas se provieron de una capa resistente a los ácidos de la manera siguiente: 340 g. de acetatoftalato de celulosa se disolvieron en 1760 g. de una mezcla de cantidades iguales de acetato de etilo y alcohol isopropílico. Se añadieron a esta mezcla 24
10 g. de triacetina. Las tabletas preparadas según se ha indicado se vertieron en una bandeja de recubrimiento que contenía dicha solución en una cantidad que es suficiente para humedecer uniformemente las tabletas. Se eliminó el disolvente y las tabletas se provieron de
15 una capa de recubrimiento subsiguiente hasta que cumplieron los requisitos de la Farmacoepa XVII de los Estados Unidos para tabletas resistentes a los ácidos. Aquellas se recubrieron después con una fina capa de gelatina y una capa de azúcar de la manera convencional.

20 Supositorios

Se prepararon supositorios de la siguiente composición: 200 mg de compuesto A con una masa para supositorios (1,6 g.) conocida por el nombre comercial de Witwpsol. Para este propósito, compuesto A finamente pul-
25 verizado se tamizó y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 6 horas. Este compuesto se mezcló luego perfectamente con la masa para supositorios fundida en un baño maría a 50-60°C. La masa se homogeneizó en un



molino coloidal y, con agitación, se enfrió hasta la temperatura a la que se pudieron solidificar los supositorios.

Ampollas

La composición del contenido liofilizado por ampolla fué como sigue:

5

Compuesto A	100 mg
edetato sódico (EDTA)	1 "
mannita	5 "
cloruro sódico	2 "

10

Las sustancias arriba mencionadas se disolvieron en un líquido para inyecciones acuosas hasta un volumen de 0,3 ml. por unidad de dosificación. La solución se filtró luego asépticamente a través de una membrana que es impermeable a las bacterias. El filtrado se pasó después asépticamente a ampollas y se liofilizó; las ampollas se cerraron en la cámara de vacío a fin de que no pudiese entrar aire en las mismas. Las ampollas liofilizadas se suministran junto con ampollas que contienen al menos 1 ml. de agua adecuada para inyecciones, con la cual, después de la dilución, se obtiene un líquido inyectable que contiene 100 mg de compuesto A por ml.

15

20

Crema de agua-en-aceite

Esta crema contiene las siguientes sustancias por 100 g.

25

24 ENERO 1968

5	Compuesto A	5	g.
	lanolina	16	g.
	alcohol estearílico	16	g.
	miristato de isopropilo	16	g.
	un bacteriostático	0,04	g.
	agua	hasta 100	g.

Se disolvió el compuesto A en 40 partes de agua. La solución se calentó a 50°C, después de lo cual se añadió el bacteriostático. Los otros componentes se fundieron en un baño maría. Este fundido se mezcló con la solución del compuesto A, con agitación, después de lo cual se agregó una cantidad adecuada de agua para obtener el peso deseado. La mezcla se enfrió luego a la temperatura ambiente, con agitación. Después de homogeneizar la mezcla por medio de ondas sonoras, la crema obtenida se administró en tubos de aluminio recubiertos con una laca epoxídica.

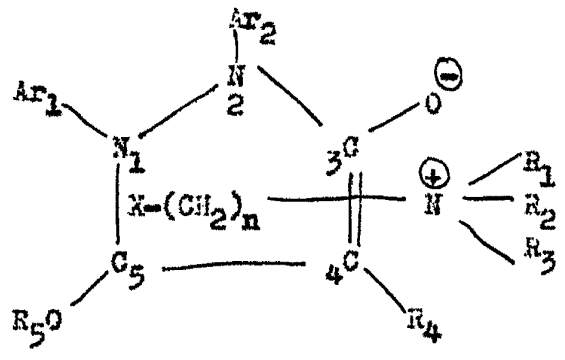
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 25 de Enero de 1968, bajo el número 68-01177, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por veinte años son los

siguientes:

1. - Procedimiento para la fabricación de nuevas pirazolidinas sustituidas de fórmula general:



en la que

- 5 R_1, R_2 y R_3 se seleccionan del grupo constituido por grupos alcoholo sustituidos y no-sustituidos con 1-5 átomos de carbono, de tal manera que R_2 y R_3 puedan formar un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
- 10 R_4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, grupos alifáticos saturados e insaturados de cadena recta, grupos alifáticos saturados e insaturados de cadena ramificada, grupos cicloalifáticos, arilalifáticos y aromáticos, un grupo acilo y un grupo hidroxilo, grupos que pueden estar sustituidos,
- 15 R_5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alcoholo inferior, arilo, arilalcoholo y acilo,
- X se selecciona del grupo constituido por O y S,
- 20 n = un número entero seleccionado del grupo constituido por 2 y 3,
- Ar_1 y Ar_2 se seleccionan del grupo constituido por grupos fenilo sustituidos y no-sustituidos, y uno cualquiera de los dos puede seleccionarse del grupo



5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la esterificación se efectúa con anhídridos de ácidos grasos, con 1-6 átomos de carbono por grupo de ácido graso.

57

6.- Procedimiento para la fabricación de nuevas pirazolidinas sustituidas.

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

10

La presente Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 ENE 1970
P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.