

377630



BR. 1970

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL  
PATENTES - MODELOS - DISEÑOS  
13 APR 1970  
INCIDENCIAS

NUMERO 377.630

SECCION TECNICA

CLASIFICACION:

C.07 A.61

SUBCLAS: D K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: SOC. P. AZ. ISTITUTO GENTILI.

RESIDENCIA: 112 Via Mazzini, PISA, Italia.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS DE PIRAZOIL-SULFANILAMI  
DA CON ACTIVIDADES ANTIPIRETICA, ANTI-  
INFLAMATORIA Y BACTERIOSTATICA".

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

ES

377630

17



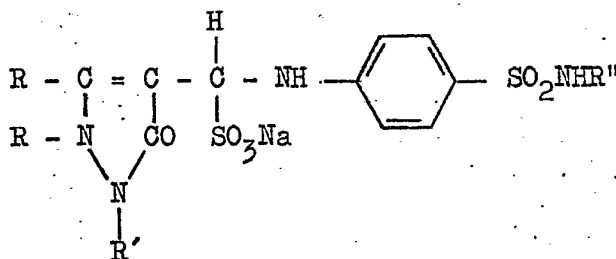
1

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto farmacéutico que presenta marcadas propiedades antipiréticas y anti-inflamatorias, combinadas con un efecto bacteriostático del tipo de la sulfonamida y a un procedimiento para su preparación.

5

El producto obtenido por el procedimiento del invento responde a la fórmula general:

10

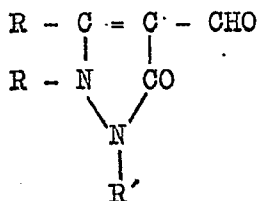


15

donde R es un radical alquilico, R' es un radical arilico y R'' es un radical heterocíclico. Los compuestos de esta fórmula se obtienen por el siguiente procedimiento:

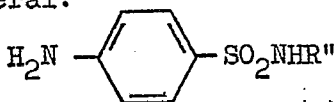
Un aldehído de fórmula general

20



donde R es un radical alquilo y R' es un radical arilo, se hace reaccionar con una solución acuosa caliente de bisulfito sódico ó de metabisulfito sódico y con una sulfonamida de fórmula general:

25



30

donde R'' es un radical heterocíclico. La sulfonamida se disuelve rapidamente en la solución caliente que contiene el aldehído y bisulfito ó metabisulfito sódico. Los compuestos se obtienen evaporando a sequedad la solución en vacío. Como alternativa, el aldehído puede hacerse reaccionar en primer

- 3 -  
377630

17



1 lugar con bisulfito ó metabisulfito sódico, de acuerdo con el método ya conocido, aislar el producto bisulfítico de adición así formado y hacer reaccionar sucesivamente con la sulfonamida.

5 En la clase de compuestos obtenida por el procedimiento anterior se han realizado experimentos con 2,3-dialquil-5-ceto-1-aryl- $\alpha$ -p-[N-6'-alcoxi-3'-piridazinil]-sulfamoilanilino-3-pirazolin-4-metanosulfonatos de sodio. En los productos de este grupo que fueron probados, se obtuvieron excelentes resultados con 2,3-dimetil-5-ceto-1-fenil- $\alpha$ -p-[N-(6'-metoxi-3'-piridazinil)]-sulfamoilanilino-3-pirazolin-4-metanosulfonato sódico. Para mayor brevedad, este producto será denominado GP 16159 en lo que sigue.

15 Este producto se obtuvo haciendo reaccionar cantidades equimoleculares del derivado bisulfítico de 4-formilfenazona (1-fenil-2,3-dimetil-4-formilpiperazolona-(5)) con sulfametoxipiridazina (3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina), de acuerdo con el procedimiento inventivo descrito en los siguientes ejemplos:

20 EJEMPLO 1

25 En un matraz de tres bocas, provisto de agitador y de un tubo para la introducción de gas inerte, mantenido en un baño de agua a 90°C, y conteniendo 150 ml de agua se introducen 32 g (0,1 moles) del compuesto bisulfítico de 4-formilfenazona. Después de disolverse el compuesto, se añaden 28 g (0,1 moles) de sulfametoxipiridazina y se continúa calentando y agitando bajo una corriente de gas inerte hasta que se ha disuelto prácticamente la totalidad del producto. Esto ocurre aproximadamente después de 40-60 minutos. -  
30 La solución se filtra en caliente y se evapora a sequedad en

- 4 -  
377630



1 vacío ó en corriente de gas inerte.

Se obtiene una masa microcristalina de color amarillo claro, que funde a 163-166°C en el microscopio de Kofler. Su análisis corresponde a la fórmula  $C_{23}H_{23}N_6O_7S_2Na$ .

5 EJEMPLO 2

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador y tubo de introducción de gas inerte y calentado en un baño de agua a 90°C, se disuelven 21,6 g (0,1 moles) de 4-formilfenazona en 25 ml de agua. Se añade una solución de 0,05 moles de metabisulfito sódico en 125 ml de agua, el conjunto se agita durante algunos minutos y finalmente se agregan 28 g. (0,1 moles) de sulfametoxipiridazina. La operación se prosigue como en el ejemplo 1 y conduce al mismo compuesto.

15 Los ensayos realizados con GP 16159 pueden ser resumidos de la siguiente forma:

1. Resultados farmacológicos.

El producto es prácticamente no tóxico; si se administra por vía oral a ratas hasta una dosis de 3 g/kg de peso corporal, no produce ningún caso letal y la dosis de 300 mg/kg durante 70 días es bien tolerada. Si se administra intrevenosamente hasta una dosis de 100 mg/kg a conejos y de 200 mg/kg a perros, no altera la presión arterial ni los diagramas de respiración.

Acción antipirética

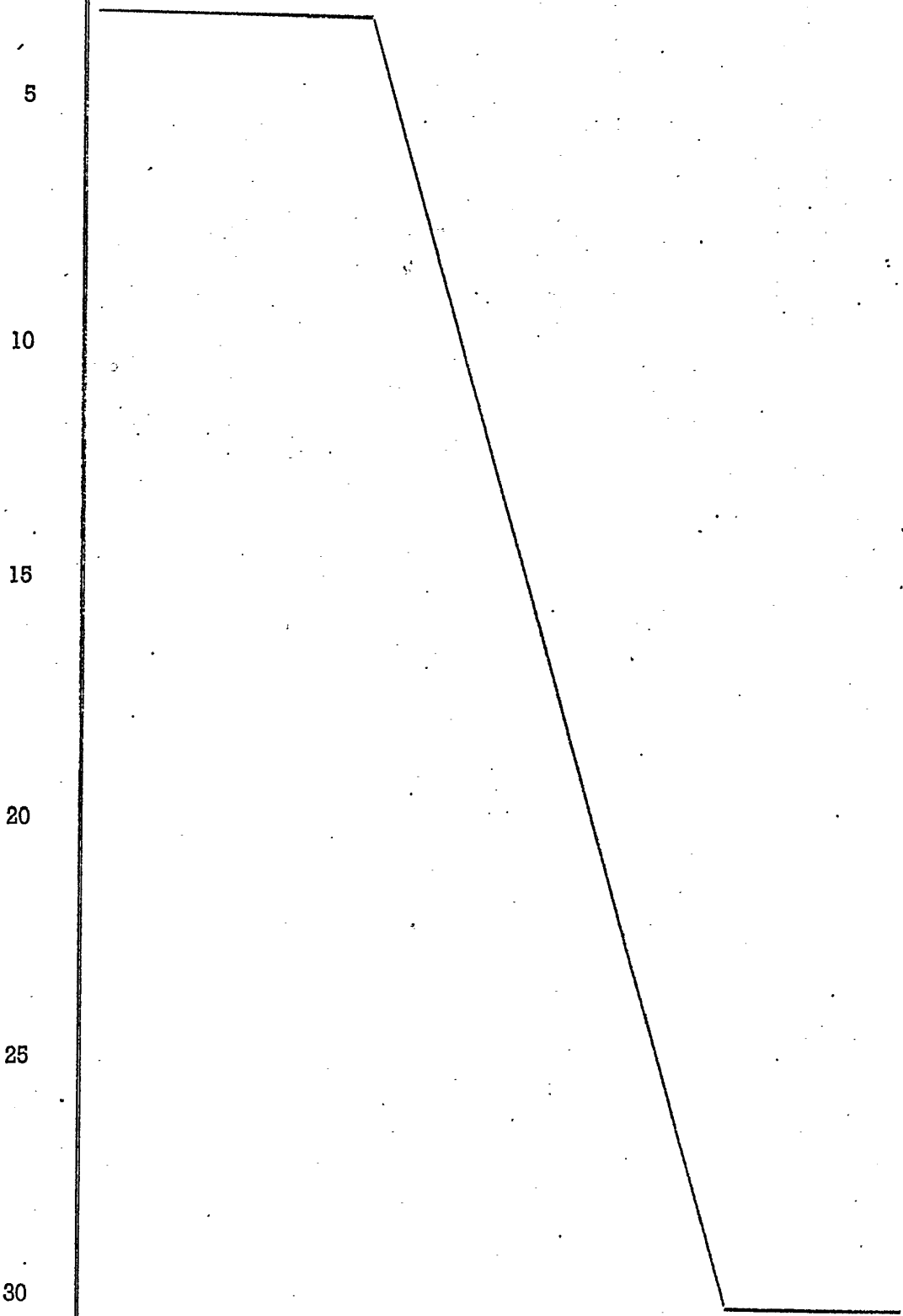
25 Los resultados de las pruebas en animales realizadas con GP 16159 se encuentran en la Tabla I. Es evidente que la dosis de 300 mg/kg administrada por vía oral, determina una reducción de la temperatura en ratas a las que se ha provocado un estado febril mediante una inyección subcutánea de una suspensión de levadura. Los resultados demues

30

377630



1 tran que la actividad del GP 16159 es igual a la de la aminofenazona y es superior a la de la fenilbutazona.



377630

- 6 -

377630

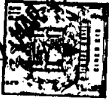


TABLA I

Efecto de la administración por vía oral de 300 mg/kg de GP 15159 sobre la temperatura de las ratas a las que se ha producido fiebre mediante la inyección subcutánea de una suspensión de levadura al 15 %

Número de animales	Dosis oral mg/kg	Droga	Temperatura normal, °C	Temp. 15 horas después de la administración de levadura, °C	Temperatura después de la administración de la droga después de 1 hora, °C	Temperatura después de 2 horas, °C	Temperatura después de 4 horas, °C	Temperatura después de 6 horas, °C	Valor medio, °C
19	-	Controles	37,7±0,11	39±0,11	39±0,11	38,9±0,14	38,9±0,13	38,7±0,08	38,8±0,08
24	100	Aminofenazona	37,7±0,08	38,5±0,04	37±0,04	36,7±0,06	37,2±0,04	37,3±0,06	37±0,08
9	50	Aminofenazona	37,7±0,22	39±0,18	37,4±0,19	37,6±0,16	38,1±0,2	38,1±0,17	37,8±0,15
18	100	Fenilbutazona	37,6±0,10	39,2±0,12	38,3±0,10	38,2±0,12	38±0,11	37,8±0,14	38,1±0,4
9	50	Fenilbutazona	38,2±0,13	39,1±0,14	38,5±0,11	38,4±0,12	38,2±0,14	38,4±0,12	38,4±0,11
14	300	GP 16159	37,6±0,09	38,5±0,10	37,5±0,11	36,9±0,08	37,2±0,09	37,2±0,11	37,1±0,1

1

5

10

15

20

25

30

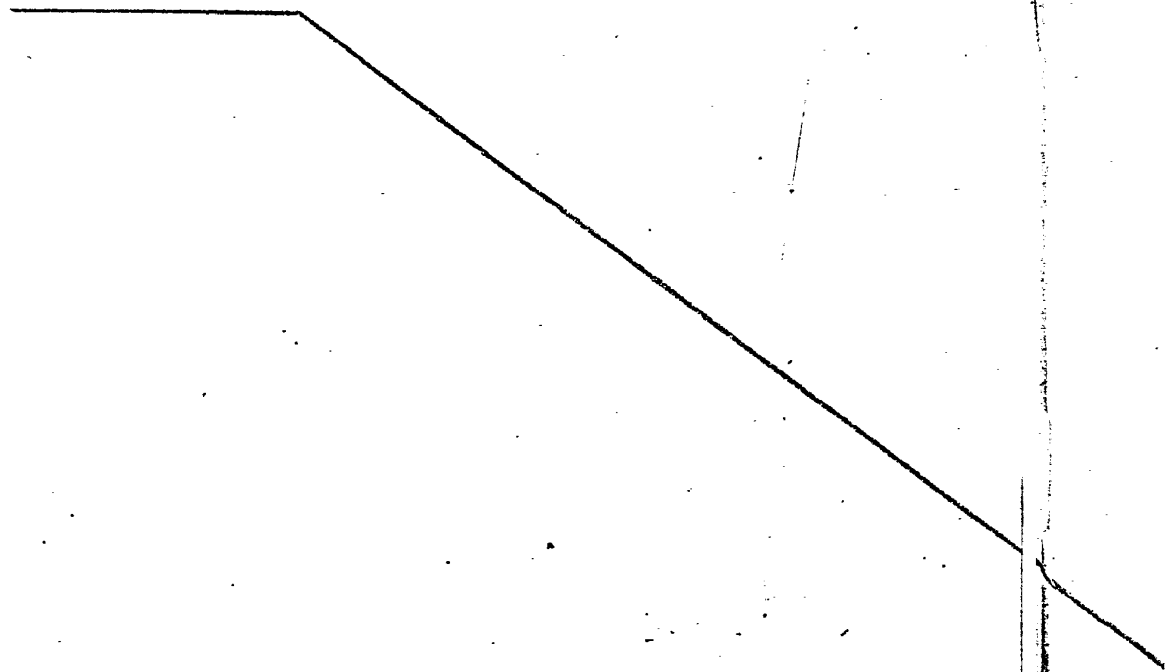
# 377630

- 6 -

TABLA I

Efecto de la administración por vía oral de 300 mg/kg de GP 16159 sobre se ha producido fiebre mediante la inyección subcutánea de una

Número de animales.	Dosis oral mg/kg	Droga	Temperatura normal, °C	Temp. 15 horas después de la administración de levadura, °C	Temperatura de	
					después de 1 hora, °C	después de 2 h
19	-	Controles	37,7±0,11	39±0,11	39±0,11	38,
24	100	Aminofenazona	37,7±0,08	38,5±0,04	37±0,04	36,
9	50	Aminofenazona	37,7±0,22	39±0,18	37,4±0,19	37,
18	100	Fenilbutazona	37,6±0,10	39,2±0,12	38,3±0,10	38,
9	50	Fenilbutazona	38,2±0,13	39,1±0,14	38,5±0,11	38,
14	300	GP 16159	37,6±0,09	38,5±0,10	37,5±0,11	36,



1

5

10

15

20

25

30

630

- 6 -

377630



TABLA I

vía oral de 300 mg/kg de GP 15159 sobre la temperatura de las ratas a las que  
 mediante la inyección subcutánea de una suspensión de levadura al 15 %

Temperatura antes de la administración, °C	Temp. 15 horas después de la administración de levadura, °C	Temperatura después de la administración de la droga				Valor me- dio, °C
		después de 1 hora, °C	después de 2 horas, °C	después de 4 horas, °C	después de 6 horas, °C	
38,0,11	39±0,11	39±0,11	38,9±0,14	38,9±0,13	38,7±0,08	38,8±0,08
38,0,08	38,5±0,04	37±0,04	36,7±0,06	37,2±0,04	37,3±0,06	37±0,08
38,0,22	39±0,18	37,4±0,19	37,6±0,16	38,1±0,2	38,1±0,17	37,8±0,15
38,0,10	39,2±0,12	38,3±0,10	38,2±0,12	38±0,11	37,8±0,14	38,1±0,4
38,0,13	39,1±0,14	38,5±0,11	38,4±0,12	38,2±0,14	38,4±0,12	38,4±0,11
38,0,09	38,5±0,10	37,5±0,11	36,9±0,08	37,2±0,09	37,2±0,11	37,1±0,1

377630



1970

1

Acción anti-inflamatoria

La acción anti-inflamatoria del GP 16159, después de la administración oral de 600 mg/kg a ratas, aparece claramente en la siguiente lista de resultados:

5

<u>Número de animales</u>	<u>Peso de los animales, g</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Droga utilizada</u>	<u>Disminución del edema con respecto a los controles (en %)</u>
18	155	-	Controles	100
10	163	600	Aminofenazona	36,7
10	161	600	Fenilbutazona	34,6
18	140	600	GP 16159	34,6

10

15

Con una dosis oral de 600 mg/kg, el producto ejerce una clara acción anti-inflamatoria que es igual a la obtenida con aminofenazona y fenilbutazona administradas a la misma dosis. La técnica aplicada es la del edema de formalina en la pata trasera de la rata.

Concentración sanguínea

20

25

30

Los ensayos sobre la absorción del GP 16159 por administración oral y rectal realizados sobre conejos y pacientes humanos han demostrado que el producto es fácilmente absorbido, su concentración hemática aumenta rápidamente, alcanza su máximo ya en la segunda hora y disminuye lentamente en las siguientes 24 horas. Los resultados de las pruebas en pacientes humanos están representados en las figuras que acompañan a esta memoria, en comparación con la sulfametoxipiridazina. En estos ensayos, la dosificación fue realizada de acuerdo con el método de Bratton y Marshall para las sulfonamidas.

377630



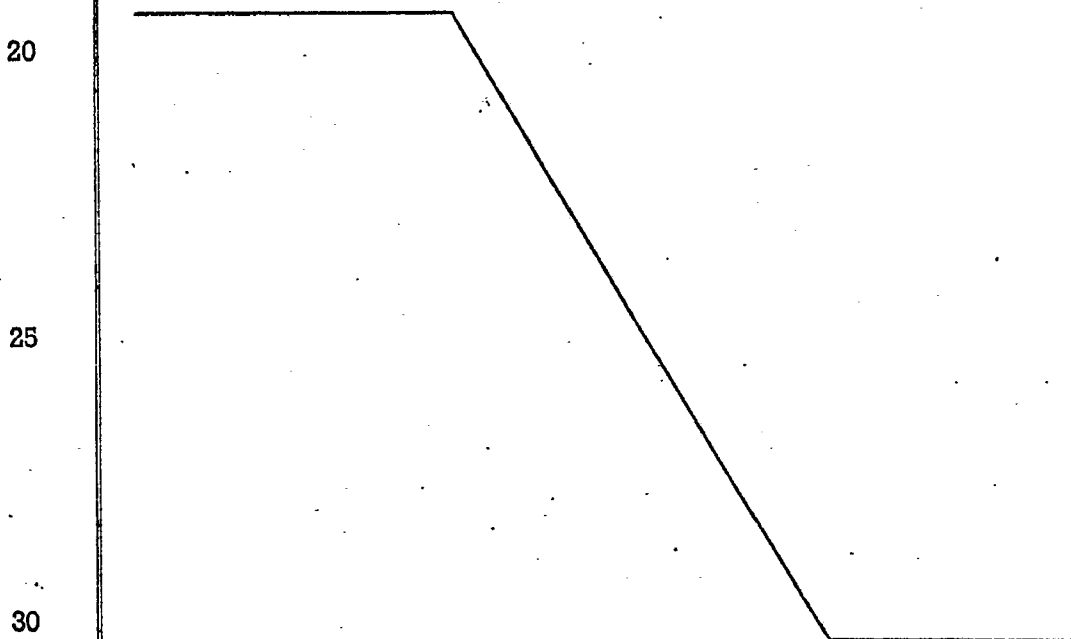
MAR 1970

1      2. Resultados clínicos.

5      Los ensayos realizados en dos clínicas univer-  
sitarias (Clínica Médica de Bolonia y Clínica Pediátrica de  
Pisa) y en los hospitales Leghorn (Ospedali Riuniti) demues-  
10      tran que la droga ejerce una clara acción antipirética y an-  
ti-inflamatoria y conduce rápidamente a la regresión y fi-  
nalmente a la desaparición de los síntomas secundarios que  
habitualmente están asociados con los llamados síndromes de  
la gripe, tales como mialgia, artralgia, rinitis, dolores os-  
10      teo-articulares. El GP 16159 está especialmente indicado en  
la curación y profilaxis de enfermedades respiratorias agu-  
das: gripe, faringo-tonsilitis y traqueobronquitis, tanto  
en adultos como en niños.

15      La droga es bien tolerada y no produce fenóme-  
nos secundarios inmediatos ó retardados.

Puede ser administrada de la forma habitual,  
preferiblemente en tabletas conteniendo de 0,5 g ó 1 g ó en  
supositorios conteniendo la misma cantidad de la droga.



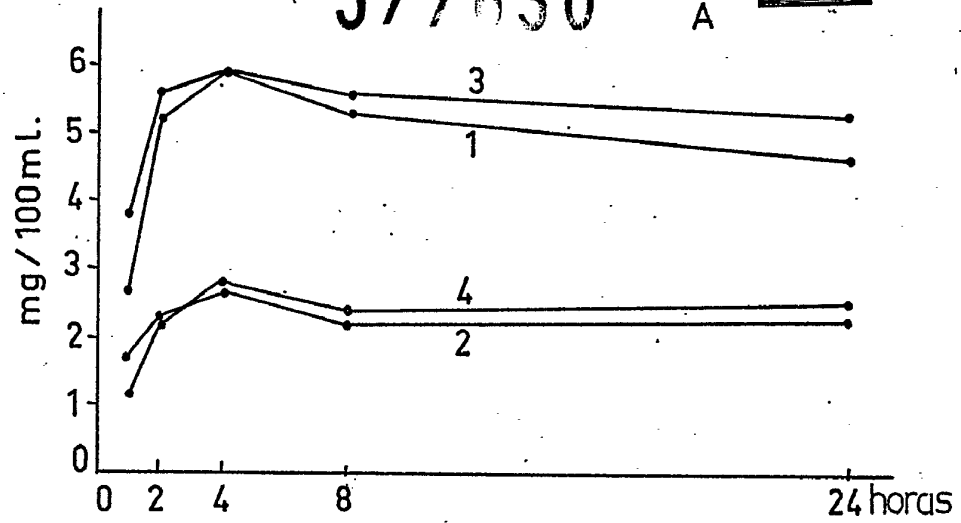
EJEMPLO GRAFICO

377630

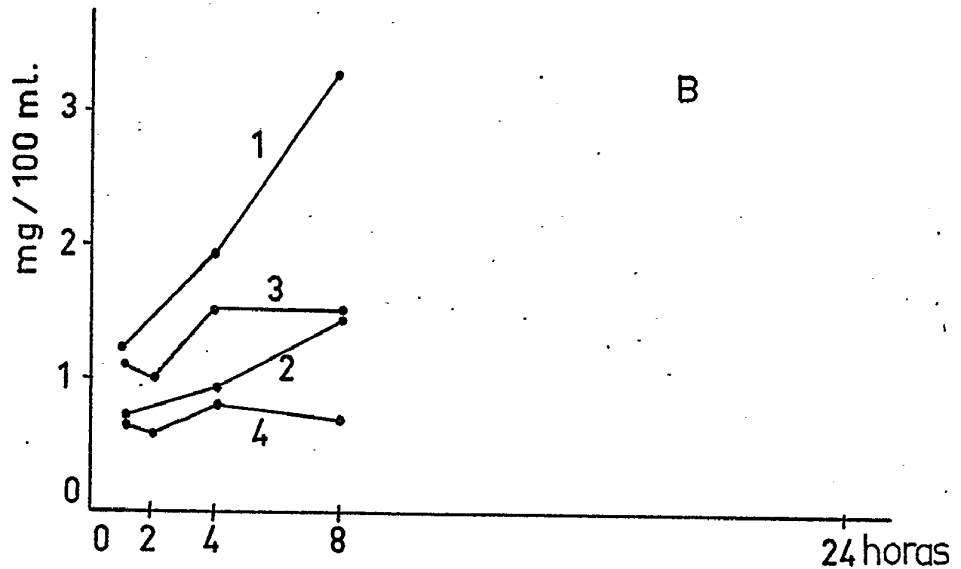


1970

1



10



15

20

La concentración de sulfonamida, en pacientes humanos, después de la administración de 1 g de GP 16159 y 500 mg de sulfametoxipiridazina, respectivamente, es: Gráfico A, via oral; Grafico B, via rectal.

25

- Curva 1: GP 16159, sulfonamidas totales
- Curva 2: GP 16159, sulfonamidas acetiladas.
- Curva 3: Sulfametoxipiridazina, sulfonamidas totales.
- Curva 4: Sulfametoxipiridazina, sulfonamidas acetiladas.

30

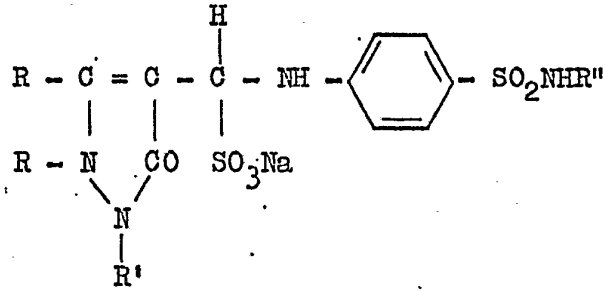
En resumen, la patente de introducción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



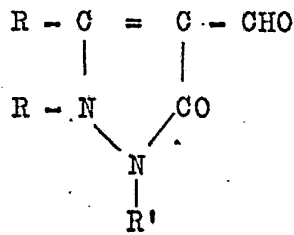
377630

REIVINDICACIONES

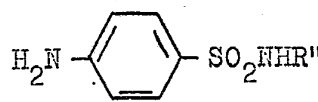
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de pirazoil-sulfanilamida con actividades antipirética, anti-inflamatoria y bacteriostática, representados por la fórmula:



donde R es un radical alquilo, R' es un radical arilo y R'' es un radical heterocíclico con o sin sustituyentes, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un aldehído de fórmula general



donde R es un radical alquilo y R' es un radical arilo, con una solución acuosa de bisulfito o metabisulfito sódico y una sulfonamida de fórmula general



donde R'' es un radical heterocíclico; y someter la solución a evaporación a sequedad bajo vacío.

Handwritten signature and scribbles on the left margin.

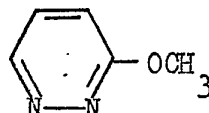
377630



1970

1                    2. Un procedimiento para la preparación del com-  
puesto de la Reivindicación 1, en el que R es un radical  
metilo, R' es un radical fenilo y R'' es

5



caracterizado por:

10                    hacer reaccionar cantidades equimoleculares del  
derivado bisulfítico o metabisulfítico de 4-formilfenazo-  
na con sulfametoxipiridazina en atmósfera de gas inerte,  
dentro de un matraz mantenido a una temperatura de 90°C  
y agitando la solución hasta que ambos compuestos están  
completamente disueltos;

15

filtrar dicha solución en caliente y evaporarla  
a sequedad bajo vacío y/o en corriente de gas inerte.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de introducción que se solici-  
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
DE PIRAZOIL-SULFANILAMIDA CON ACTIVIDADES ANTIPIRETICA,  
ANTI-INFLAMATORIA Y BACTERIOSTATICA".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de once páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 17 marzo 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30