

381207

P.- 45.168

15.94-952

"New Dioxopyrazolidine Derivatives"

20 AGO.



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	C 07 A.61
SUBCLASE	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ISTITUTO DE ANGELI, S.p.A.

entidad / ~~de nacionalidad~~ italiana

con domicilio en Via Serio 15, Milán, Italia.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS 1,2-DIFENIL-3,5-DIOXO-PIRAZOLIDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 4", (Clase Internacional C07d)

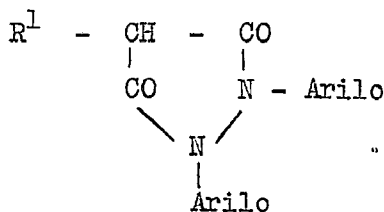
381207

20



Esta invención se refiere a nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en posición 4, que tienen propiedades farmacológicas valiosas.

En la Patente Británica Nº 646.597 se describen compuestos de la fórmula



10 en la que R^1 es una estructura de hidrocarburo, o de hidrocarburo sustituido, con 2-10 átomos de carbono, unida al núcleo de pirazolidina por un átomo de carbono primario o secundario, y particularmente un hidrocarburo alifático o cicloalifático, saturado o no saturado, o sustituido por fenilo, o un radical de hidrocarburo sustituido, y arilo significa un radical fenilo, que puede estar sustituido o no sustituido por átomos de halógeno, grupos alcoholo y/o alcoxi, conteniendo tales grupos alcoholo y alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. En la Patente Británica citada se indica que los compuestos tienen acción analgésica y/o antipirética.

Entre los compuestos descritos en la Patente Británica citada se encuentra la sustancia 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, conocida como fenilbutazona, que ha sido ampliamente utilizada, particularmente en el tratamiento de estados reumáticos y artríticos, en virtud de sus propiedades antiinflamatorias,

381207

20 AGO.



analgésicas y antipiréticas. Puede observarse que en la Patente Británica antes mencionada no se hace ninguna referencia a las propiedades antiinflamatorias de la fenilbutazona, habiéndose descubierto estas propiedades en fecha posterior.

Es sabido que la fenilbutazona, aunque utilizada ampliamente, posee una marcada acción ulcerogénica, que puede dar lugar a graves consecuencias.

En la invención se han estudiado las propiedades de cierto número de compuestos de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina sustituida en posición 4, relacionados con la fenilbutazona, con la intención de encontrar compuestos que posean las propiedades terapéuticas deseadas, especialmente la acción antiinflamatoria de la fenilbutazona, pero con una acción ulcerogénica reducida. Se han estudiado, por ejemplo, la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(2'-butenil)- y la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-alil-pirazolidinas, descritas en la Patente Británica antes citada, y se ha comprobado que el primero de estos dos compuestos tiene acción antiinflamatoria y acción ulcerogénica comparables, en cada caso, a las acciones de la fenilbutazona; el compuesto de 4-alilo tiene una acción ulcerogénica menor que la de fenilbutazona, pero también una inferior acción antiinflamatoria. Parecería, por tanto, que hay una estricta correlación entre la actividad farmacológica deseada y el efecto ulcerogénico secundario, en los derivados de 4-alcohol y 4-alqueno de cadena recta de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina hasta ahora conocidos.

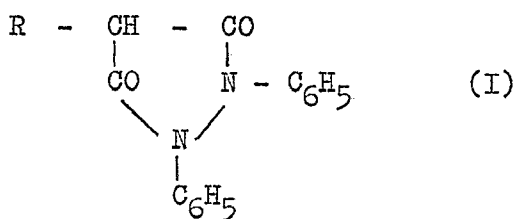
Prosiguiendo las investigaciones de la invención, se ha descubierto ahora que dos nuevos compues-

381207 20 AG



tos, que se describen más adelante, poseen actividad antiinflamatoria y analgésica al menos tan grande como la de la fenilbutazona, pero una actividad ulcerogénica notablemente menor. Los dos nuevos compuestos de la invención tienen también una apreciable actividad antipirética. No obstante, es sabido que en el tratamiento de los estados reumáticos y artríticos las propiedades antiinflamatorias y analgésicas son de importancia fundamental, siendo útil la actividad antipirética, aunque de importancia secundaria. Así pues, los nuevos compuestos de la invención son medicamentos altamente efectivos para su empleo en el tratamiento de estados reumáticos, artríticos y otros para los que se emplea la fenilbutazona, y tienen la importante ventaja de una actividad ulcerogénica sustancialmente inferior.

Según la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula



en la que R representa un grupo 3-metil-2-butenilo ó 4-metil-3-pentenilo. La invención incluye además sales de estos compuestos con cationes fisiológicamente aceptables, por ej. las sales de sodio, calcio, 2-hidroxi-etilamonio, y tris-(2-hidroxietil)-amonio, y otras sales análogas a las sales de fenilbutazona.

381207

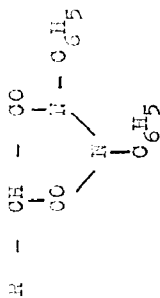
20 AGO



Las propiedades de los nuevos compuestos de esta invención pueden ilustrarse por medio de los resultados de experimentos farmacológicos que se han llevado a cabo, y que se exponen en la tabla siguiente.

5 En estos experimentos, las varias sustancias fueron administradas por vía oral, indicándose en la tabla las dosis usadas, en mg/kg, en paréntesis después de cada resultado.

381207



5 R = :-

Actividad antiinflamatoria en ratas (#)

Edema inducido por carragenina (1)

Actividad analgésica en ratas (#)

Estímulo mecánico de la

garrá (2)

Actividad antipirética en los ratones (#)

Fiebre inducida por levadura (3)

Acción ulcerogénica en ratas

Frecuencia de las úlceras, % (4)

	n-butyl	3-metil-2-butenil	4-metil-3-pentenil	alil	2-butenil
	100(100)	115(100)	134(100)	65(100)	94(100)
	100(100)	119(100)	115(100)	76'9(100)	76'4(100)
	100(100)	51'6(100)	-	104'6(100)	60'8(100)
	100(300)	49(300)	52(300)	-	-
	84(100)	33(200)	30(200)	60(200)	82(200)
	95(200)	50(400)	50(400)	100(400)	100(400)

6 - β_2

-6

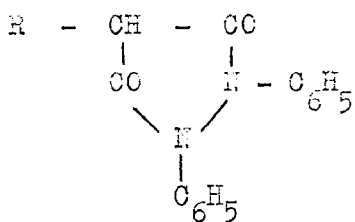
10

15

20

POOR QUALITY

381207



5 R = :-

	<u>n-butil</u>	<u>3-metil-2-butenil</u>	<u>4-met 3-pen</u>
10 <u>Actividad antiinflamatoria en ratas (x)</u>			
Edema inducido por carragenina (1)	100(100)	115(100)	134(100)
10 <u>Actividad analgésica en ratas (x)</u>			
Estímulo mecánico de la garra (2)	100(100)	119(100)	115(100)
15 <u>Actividad antipirética en los ratones (x)</u>	100(100)	51'6(100)	
Fiebre inducida por levadura (3)	100(300)	49(300)	52(300)
<u>Acción ulcerogénica en ratas</u>	84(100)	33(200)	30(100)
20 <u>Frecuencia de las úlceras, % (4)</u>	95(200)	50(400)	50(200)

38 1207



4 MAR 1944

3-metil-
2-butenil

4-metil-
3-pentenil

alil

2-butenil

115(100)

134(100)

65(100)

94(100)

119(100)

115(100)

76'9(100)

76'4(100)

51'6(100)

-

104'6(100)

60'8(100)

49(300)

52(300)

-

33(200)

30(200)

60(200)

82(200)

50(400)

50(400)

100(400)

100(400)

- 6 -

- 6 - *Bis*

**POOR
QUALITY**

381207 20 AGO.



Observaciones

* Los resultados se expresan sobre la base de que la actividad de la fenilbutazona es igual a 100.

(1), (2), (3): Estos experimentos se efectuaron sustancialmente como ha sido descrito por (1) C. A. Winter, -
5 Symposium Internacional sobre medicamentos antiinflamato
 rios no esteroideos, Septiembre 1964, Excerpta Medica Foun
 dation, Amsterdam, pág. 190; (2) L. O. Randall y J. J. Se-
 litto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111 , 409 (1957); (3) C.
10 Bianchi, B. Lumachi y L. Pegrassi, Arzn. Forsch., 17, 246
 (1957), respectivamente.

(4) La acción ulcerogénica se determinó en ratas macho
Sprague-Dawley (200-220 g. de peso). Los productos fue-
ron administrados por vía oral, en dosis aisladas o úni-
15 cas, a animales que habían ayunado durante 9 horas aproxi-
 madamente, siendo mantenidos en ayunas, excepto de agua,
 durante toda la duración del experimento. Después de 15
 horas a partir de la administración, se administraron 2
 ml/rata de una disolución de Cl_3Fe al 1'5% (peso/vol), pa-
20 ra una mejor evaluación de las lesiones. Una hora después,
 los animales fueron sacrificados; los estómagos fueron -
 abiertos a lo largo de la curvatura menor, fueron lavados
 cuidadosamente con agua y sumergidos en una disolución de
 ferricianuro de potasio al 2% acidulada con ácido clorhí-
25 drico al 1%. Después de lavados con agua, los estómagos
 se examinaron macroscópicamente.

Los nuevos compuestos se preparan, según la
invención, por reacción de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazoli-
dina en presencia de un agente fijador de ácido, o reac-
30 ción de una sal de metal alcalino de dicha pirazolidina,



con un halogenuro de fórmula R-Hal (en la que R es como se ha definido anteriormente y Hal es un átomo de halógeno) para obtener un compuesto de la fórmula I. La reacción es llevada a cabo preferiblemente a partir de una -
5 sal de metal alcalino, y ventajosamente la sal de sodio, de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, preferiblemente en suspensión en un disolvente inerte, por ej. tetracloruro de carbono, benceno o sulfoxido de dimetilo, y añadiendo lentamente a la suspensión el halogenuro R-Hal, preferi-
10 blemente el bromuro, y de modo conveniente a temperatura ambiente o superior. La reacción puede completarse por calentamiento bajo reflujo. El compuesto crudo de fórmula I resultante puede purificarse por cristalización a partir de éter o etanol, y preferiblemente a partir de éter,
15 o por cromatografía.

En la Memoria descriptiva y en las reivindicaciones presentes, la expresión "inferior", aplicada a grupos de alcoholilo y de alcanilo, indica estos grupos que contienen de 1 a 6 y de 2 a 6 átomos de carbono, respecti-
20 vamente.

Los compuestos de fórmula I obtenidos como se ha descrito anteriormente se aíslan convenientemente del medio de reacción en forma de disoluciones acuosas de la correspondiente sal de metal alcalino (por ej. sodio),
25 siendo después acidulada la disolución, por ejemplo con ácido clorhídrico, y el compuesto de fórmula I así obtenido es purificado después por cristalización a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, éter, hexano o ciclohexano, o por cromatografía.

30 En forma pura, los compuestos según la in-

381207

20 AGO



vención son generalmente sólidos cristalinos blancos, insolubles en agua, solubles en disoluciones acuosas de álcalis (con formación de las correspondientes sales), solubles en etanol, metanol, benceno, y éter.

5 Pueden obtenerse sales de los compuestos de fórmula I por neutralización con un equivalente de la base correspondiente de la manera convencional. Por ejemplo, las sales de metales alcalinos del compuesto de fórmula I pueden obtenerse por tratamiento con un metal alcalino en
10 agua o alcohol acuoso, o con un alcoholato de metal alcalino en alcohol. Las sales de metales alcalinos de los compuestos de fórmula I son solubles en agua. Las sales de metales alcalinotérreos, por ej. Las sales de calcio, son generalmente insolubles en agua, y pueden obtenerse por
15 ejemplo por una reacción de doble descomposición entre una disolución acuosa de una sal soluble, preferiblemente la sal de sodio, de un compuesto de la fórmula I, y una sal soluble en agua de metal alcalinotérreo. Son ejemplos de sales de los compuestos de fórmula I según la invención
20 las sales de sodio, calcio, etanolamina y trietanolamina.

Los nuevos compuestos según la invención pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un
25 compuesto de fórmula I, o al menos una sal del mismo, juntamente con al menos un vehículo o excipiente farmacéutico, y si se desea con al menos una sustancia adicional terapéuticamente activa.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser
30 formuladas por métodos convencionales en la técnica far-



macéutica. Para administración interna se prefieren generalmente las formas unitarias de dosificación, conteniendo cada una de estas unidades de dosificación de 20 a 1000 mg., y preferiblemente de 50-500 mg., de ingrediente activo.

Para administración oral, los compuestos de la fórmula I pueden ser formulados ventajosamente en comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas.

Para administración por vía rectal, los compuestos son formulados preferiblemente en supositorios con excipientes convencionales por ejemplo manteca de cacao, glicéridos de ácidos grasos y/o polioxietilenglicoles.

Para administración parenteral se utilizan preferiblemente sales solubles de los compuestos de fórmula I, siendo las formas preferidas las ampollas o viales que contienen una masa liofilizada de la sal.

Para aplicación tópica, los compuestos de la invención pueden formularse por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o disoluciones dermatológicas, utilizándose los compuestos de fórmula I a las concentraciones de 1-10%, y preferiblemente 5% en peso.

La dosis diaria en el adulto de los compuestos según la invención varía generalmente desde 50 a 1000 mg. por día para administración interna, dependiendo de la naturaleza del estado que se está tratando. Para aplicación tópica, la preparación tópica puede aplicarse al área afectada varias veces al día, según sea necesario.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1

38 1207



12'5 g (0'039 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina se disuelven por calentamiento en una disolución de etilato de sodio, obtenida a partir de 0'89 g (0'039 moles) de sodio y 90 ml. de etanol anhidro. El disolvente es separado por destilación bajo presión reducida y se obtiene la sal de sodio de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina en forma de un sólido de color blanco marfil.

10 Ejemplo 2

10 g. de la sal de sodio de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina disueltos en 150 ml. de agua, se tratan, con agitación, con una disolución acuosa saturada de cloruro de calcio, hasta que no se forma más precipitado. La sal de calcio precipitada es filtrada, lavada con agua y secada bajo presión reducida.

Ejemplo 3

14,5 grs. (0,097 moles) de 1-bromo-3-metil-2-buteno se vierten a gotas en una suspensión de 19 grs (0,069 moles) de la sal de sodio de 1,2 difenil-3,5-dioxopirazolina en 120 ml. de tetracloruro de carbono.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se sometió a reflujo durante 4 horas. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se lavó a fondo con éter y se re-disolvió en hidróxido de sodio acuoso.

Después de lavar con éter la solución alcalina se acidificó con ácido clorhídrico al 10% y la 1,2-di



fenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina que se separa, se cristalizó desde éter (p.de f. 155-156°C).

Ejemplo 4

5 Se vertieron por goteo 3,87 grs. (0,0237 moles) de 1-Bromo-4-metil-3-penteno, con agitación, en una solución de 5 grs. (0,0182 moles) de la sal de sodio de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina en 40 ml. de sulfóxido de dimetilo, manteniéndose la temperatura a 50-60°C.

10 La mezcla de reacción se agitó luego a 60°C durante 6 horas; el disolvente se separó por destilación bajo vacío y el residuo se trató simultáneamente con 100 ml. de éter y 10 ml. de ácido clorhídrico al 10%.

15 La capa etérea se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó.

El producto alquitranoso así obtenido se purificó por cromatografía un gel de sílice (disolvente: benceno, mezcla de 9:1 de benceno-acetato de etilo).

20 La fracción obtenida se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con éter; se obtuvo 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4'-metil-3'-pentenil)-pirazolidina de p. de f. 136-137°C.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 27 de Junio de 1.969, bajo el número 32.698/69 (Prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



plea la sal sódica de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina como material de partida.

4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte.

5.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula I es recuperado en forma de una sal del mismo fisiológicamente aceptable.

6.- Un procedimiento para preparar nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en la posición 4".

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

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

Madrid, 12 DIC. 1972

P.A.

Alberto de Lizasoain
Por Poderes

8.12.72

.../BDG.

/b/c