

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C.07</u>	<u>0.61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>14</u>

P.- 45.169

1594-953

"New Diaxopyrazoli-  
dine Derivatives"

**381208**

**Memoria descriptiva**



7077

19 AGO. 1970

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)

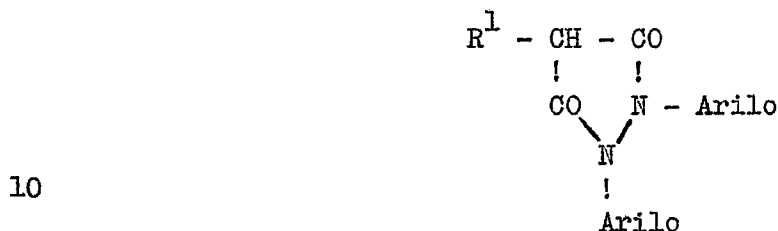
15.8.70

- 1 -



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

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



15 en la que R<sup>1</sup> 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 radical de hidrocarburo saturado o no saturado, alifático o cicloalifático, o alifático sustituido por fenilo, o de hidrocarburo sustituido, y arilo significa un radical fenilo, que puede estar  
20 sustituido o no sustituido por átomos de halógeno, grupos alcohol y/o alcoxi, conteniendo estos grupos alcohol o alcoxi de 1-3 átomos de carbono. Los compuestos de dicha Patente Británica se describen como poseedores de una acción analgésica y/o antipirética.

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



y antipiréticas. Puede observarse que en la Patente Británica antes mencionada no se hace referencia alguna a las propiedades antiinflamatorias de la fenilbutazona, habiendo sido descubiertas estas propiedades en fecha posterior.

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

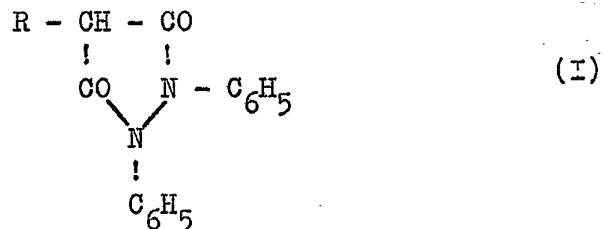
                  En la invención se han estudiado las propiedades de varios compuestos de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en la posición 4, relacionados con la fenilbutazona, con la intención de encontrar compuestos que posean las propiedades terapéuticas deseables, especialmente la acción antiinflamatoria de la fenilbutazona, pero con acción ulcerogénica reducida. Así, por ejemplo, se han estudiado 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 una acción antiinflamatoria y una acción ulcerogénica comparable, en cada caso, a las acciones de la fenilbutazona; el compuesto de 4-alilo tiene una acción ulcerogénica menor que la de la fenilbutazona, pero también tiene menor actividad antiinflamatoria. Parecería, por tanto, que hay una estricta correlación entre la actividad farmacológica deseada y el efecto secundario ulcerogénico, en los derivados de 4-alcoholo y 4-alqueno de cadena recta hasta ahora conocidos de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina.

                  Prosiguiendo las investigaciones de la invención, se ha descubierto ahora que dos nuevos compuestos, que se describen más adelante, poseen actividades, tanto antiin-



flamatoria como analgésica, al menos tan grandes como las de la fenilbutazona, pero una actividad ulcerogénica notablemente menor. Los dos nuevos compuestos de la invención tienen también una apreciable acción antipirética, aunque menor que la de la fenilbutazona. Es sabido, no obstante, que en el tratamiento de los estados reumáticos y artríticos las propiedades antiinflamatorias y analgésicas son de importancia fundamental, siendo la actividad antipirética útil, aunque de importancia secundaria. Así pues, los dos nuevos compuestos de la invención son medicamentos altamente efectivos para su empleo en el tratamiento de estados reumáticos, artríticos y otros para los cuales se emplea la fenilbutazona, y tienen la ventaja importante de una actividad ulcerogénica sustancialmente menor.

Según la presente invención, se proporcionen compuestos de la fórmula



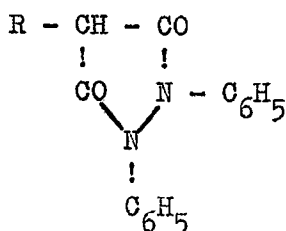
en la que R representa un grupo de 3-metil-2-butenilo ó de 4-metil-3-pentenilo. La invención incluye también sales de estos compuestos con cationes fisiológicamente aceptables, por ej. las sales de sodio, calcio, 2-hidroxi-etilamonio, y tris-(2-hidroxi-etil)-amonio, y otras sales análogas a las sales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

Las propiedades de los nuevos compuestos de esta



invención pueden ilustrarse por los resultados de experimentos farmacológicos que se han llevado a cabo, y que se exponen en la tabla siguiente.

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



R: -	<u>n-butyl</u>	<u>3-metil- 2-butenil</u>	<u>4-metil- 3-pentenil</u>	<u>alil</u>	<u>2-butenil</u>
<u>Actividad anti-inflamatoria en ratas (x)</u>					
Edema indixido por carragenina (1)	100(100)	115(100)	134(100)	65(100)	94(100)
<u>Actividad analgésica en ratas (x)</u>					
Estímulo mecánico de la garra (2)	100(100)	119(100)	115(100)	76,9(100)	76,4(100)
<u>Actividad anti-pirética en ratas (x)</u>	100(100)	51,6(100)	-	104,6(100)	60,8(100)
Fiebre inducida por levadura (3)	100(300)	49(300)	52(300)		-
<u>Acción ulcerogénica en ratas</u>	84(100)	33(200)	30(200)	60(200)	82(200)
<u>Frecuencia de las úlceras, %</u> (4)	95(200)	50(400)	50(400)	100(400)	100(400)

Observaciones

x Los resultados se expresan sobre la base de ser la actividad de la fenilbutazona igual a 100.

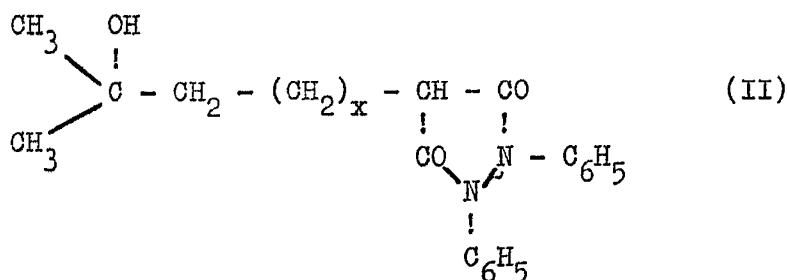
**381208**



(1), (2), (3) Estos experimentos se efectuaron sustancialmente como ha sido descrito por: (1) C.A. Winter, Symposium Internacional sobre medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, septiembre 1964, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pág. 190; (2) L. O. Randall y J. J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957); (3) C. - 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 fueron administrados por vía oral, en dosis únicas, a animales que habían ayunado durante aproximadamente 9 horas, manteniéndose los animales en ayunas, excepto de agua, durante toda la duración del experimento. 15 horas después de la administración, se administraron 2 ml/rata de una disolución de  $Cl_3Fe$  al 1,5% (peso/volumen.) para una mejor evaluación de las lesiones. Pasada 1 hora, los animales fueron sacrificados; los estómagos fueron abiertos a lo largo de la curvadura menor, fueron lavados cuidadosamente con agua y sumergidos en una disolución al 2% de ferri-cianuro de potasio acidulada con ácido clorhidrato al 1%. Después de lavarlos con agua, los estómagos se examinaron macroscópicamente.

Los nuevos compuestos se preparan, según la invención, por deshidratación de un compuesto de la fórmula:



381208



en la que x es 1 ó 2, con un agente deshidratante, para dar un compuesto de la fórmula I.

La reacción es efectuada bajo condiciones anhidras, empleando, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, axi-  
5 bromuro de fósforo ó trifluoruro de boro (preferiblemente oxiclорuro de fósforo) como agente deshidratante, en presencia de un agente fijador de ácido, convenientemente una amina terciaria, por ej. piridina o quinoleína. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, a temperaturas de  
10 desde 0 a 40°C. El compuesto crudo así obtenido puede purificarse por cristalización, por ejemplo a partir de etanol o éter. Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse por métodos convencionales, por ejemplo por una reacción de Grignard de la cetona correspondiente con bromuro o  
15 yoduro de metilmagnesio; la cetona puede obtenerse por hidrólisis del cetal correspondiente, que a su vez puede obtenerse a partir del correspondiente éster malónico e hidrazo benceno, en presencia de un agente básico de condensación.

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

En forma pura, los nuevos compuestos según la invención son generalmente sólidos cristalinos blancos, insolubles en agua, solubles en disoluciones acuosas de álcalis  
30



(con formación de las sales correspondientes), solubles en etanol, metanol, benceno y éter.

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 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 en general insolubles en agua, y pueden obtenerse, por 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 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 compuesto de fórmula I, o al menos una sal del mismo, juntamente con al menos un vehículo o excipiente farmacéutico, y que contiene si se desea al menos otra sustancia terapéuticamente activa.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse por métodos convencionales en la técnica farmacéutica. Para administración interna se prefieren en general las formas unitarias de dosificación, conteniendo cada una de estas unidades de dosificación de 20 a 1000 mg., y prefe-

381208



riblemente de 50-500 mg., de ingrediente activo.

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

5                    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.

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

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

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

25                   Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1

30                   a) Una disolución de 0,4 moles de yoduro de metilmagnesio en 200 ml. de éter anhidro se hace gotear en una disolución de 25,8 gramos (0,080 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-oxo-butyl)-pirazolidina en 400 ml. de benceno anhidro, manteniéndose la temperatura a 0-10°C.



La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y después es decompuesta, con enfriamiento exterior, por adición cuidadosa de una disolución saturada de cloruro de amonio.

5 La capa acuosa es lavada con éter y acidulada con ácido clorhídrico al 10%.

Se separa 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-3'-hidroxi-butyl)-pirazolidina en forma de un sólido bituminoso que solidifica (p. de f. 145-146°C).

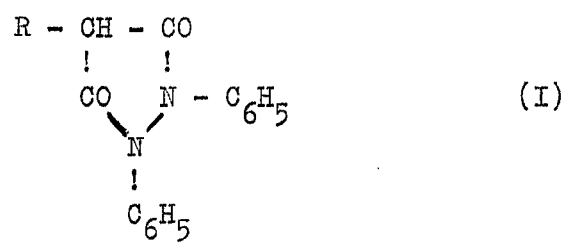
10 b) 10,15 gramos (0,030 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-3'-hidroxibutyl)-pirazolidina disueltos en 50 ml. de piridina, se añaden gota a gota a una disolución de 7,2 g. (0,047 moles) de  $Cl_3OP$  en 13,8 ml. de piridina, manteniéndose la temperatura a 0-5°C. La mezcla  
15 de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas y después es vertida en 40 ml. de agua. El pH de la disolución se ajusta a 5,4 con ácido clorhídrico al 15%. Se separa un sólido bituminoso que es recogido y cristalizado a partir de etanol, produciendo 1,2-difenil-3,5-dioxo-  
20 4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina (p. de f. 155-156°C). Procedimiento de manera análoga, pero a partir de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4'-metil-4'-hidroxi-pentil)-pirazolidina, se obtiene 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4'-metil-3'-pentenil)-pirazolidina.

25 Ejemplo 2

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  
30 etanol anhidro. El disolvente es separado por destilación

381208

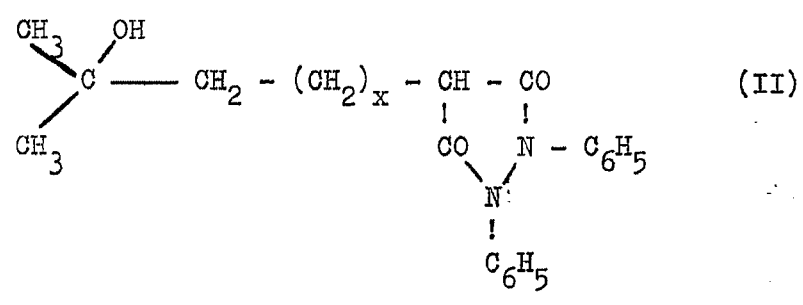




5

en que R representa un grupo 3-metil-2-butenilo ó 4-metil-3-pentenilo, caracterizado porque un compuesto de fórmula

10



15

(en el que x es 1 ó 2), se hace reaccionar con un agente deshidratante.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es oxiclórico de fósforo, oxibromuro de fósforo o trifluoruro de boro.

3.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un agente fijador de ácido.

25

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado porque el agente fijador de ácido es una amina terciaria.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la amina terciaria es piridina o quinoleína.

Handwritten scribbles and numbers: 10, 15.8/70

381208

10  
-9 MAYO 1972

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

5 7.- 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.

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

Madrid, -9 MAYO 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu  
For Forster

38 1208