

381209

16



P.- 45.170

15.94-954
New Dioxopyrazolidine
Derivatives.

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA	
REGISTRACION S.R.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

entidad italiana

con domicilio en Via Serio 15, Milán, Italia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE 1,2-DIFENIL-3,5-DIOXO-PIRAZOLIDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 4 "

(Clase Internacional C07)

15.12.72

381209

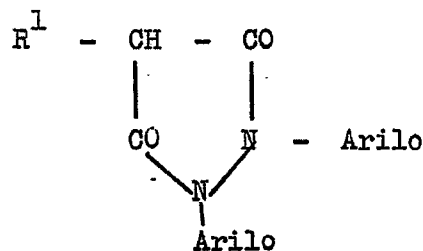
19 AGO 1970



La presente invención se refiere a nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas sustituidas en posición 4, que tienen propiedades farmacológicas valiosas.

5

La patente británica núm. 646.597 describe compuestos de fórmula:



10

donde R^1 es una estructura de hidrocarburo o hidrocarburo sustituido, con de 2 a 10 átomos de carbono unidos al núcleo de pirazolidina por un átomo de carbono primario o secundario, particularmente un hidrocarburo saturado o insaturado, alifático o cicloalifático, o alifático sustituido con fenilo, o un radical hidrocarburo sustituido, y Arilo significa un radical fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con átomos de halógeno, grupos alcohilo y/o alcoxi, tales como grupos alcohilo y alcoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los compuestos de dicha patente británica son descritos en ella como poseedores de acción analgésica y/o antipirética.

15

20

Entre los compuestos descritos en dicha patente británica está la sustancia 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina, conocida ahora como fenilbutazona, que ha sido ampliamente usada, particularmen-

381209



5 te en el tratamiento de estados reumáticos y artríticos, en virtud de sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Puede observarse que la patente británica antes mencionada no hace referencia a las propiedades antiinflamatorias de la fenilbutazona, por haberse descubierto estas propiedades en fecha posterior.

Es bien sabido que la fenilbutazona, aunque ampliamente usada, posee marcada acción ulcerógena, que puede originar consecuencias serias.

10 Se han estudiado las propiedades de un cierto número de compuestos de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina sustituidos en posición 4, relacionados con la fenilbutazona, en un intento de hallar compuestos que posean las propiedades terapéuticas deseables, especialmente la acción antiinflamatoria de la fenilbutazona, pero con acción ulcerógena reducida. Así, por ejemplo, se han estudiado las 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(2'-butenil)- y 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-alilpirazolidinas, descritas en la patente británica antes mencionada, y se ha hallado que el primero de estos dos compuestos tiene una acción antiinflamatoria y acción ulcerógena, en cada caso, comparables a las acciones de la fenilbutazona; el compuesto 4-alílico tiene una acción ulcerógena menor que la de la fenilbutazona, pero también tiene menor actividad antiinflamatoria. Por tanto parecería que hay una estricta correlación entre la actividad farmacológica deseada y el efecto secundario ulcerógeno, en los derivados de 4-alcoholo y 4-alqueno de cadena recta, conocidos hasta ahora, de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina.

15
20
25
30

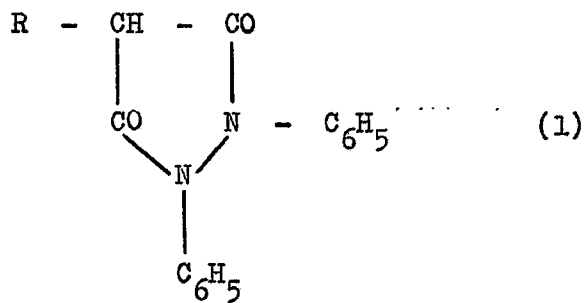
381209

19



Continuando las investigaciones, se ha descubierto ahora que los dos nuevos compuestos descritos más adelante poseen actividades tanto antiinflamatorias como analgésicas, al menos tan grandes como las de la fenilbutazona, pero una actividad ulcerógena marcadamente menor. Los dos compuestos presentes tienen también una actividad antipirética apreciable, aunque menor que la de la fenilbutazona. Sin embargo, es bien sabido que en el tratamiento de los estados reumáticos y artríticos las propiedades antiinflamatorias y analgésicas tienen importancia primordial, siendo la actividad antipirética útil, aunque de importancia secundaria. Así, los presentes nuevos compuestos son drogas muy eficaces para ser usadas en el tratamiento de estados reumáticos, artríticos y otros en los que se usa la fenilbutazona, y tienen la importante ventaja de tener una actividad ulcerógena sustancialmente menor.

Según la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula:



donde R representa un grupo 3-metil-2-butenilo o 4-metil-3-pentonilo. En la invención se incluyen además sales de tales compuestos con cationes fisiológicamente aceptables, por ejemplo las sales sódicas, de calcio, de 2-

38 120 9⁹



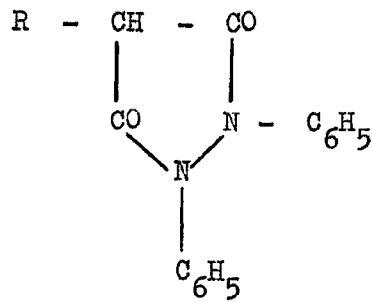
hidroxietilamonio y de tris-(2-hidroxietil)-amonio, y otras sales análogas a las sales de fenilbutazona.

5 Las propiedades de los nuevos compuestos de la invención pueden ser ilustradas por los resultados de experimentos farmacológicos que han sido efectuados, y que se exponen en la tabla siguiente.

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

381209

19 AGO. 1970



R = :- n-butilo 3-metil-2-butenilo 4-metil-3-pentenilo

Actividad antiinflamatoria en ratas *

Edema introducido por carragaén (1)	100 (100)	115 (100)	134 (100)
-------------------------------------	-----------	-----------	-----------

Actividad analgésica en ratas *

Estímulo mecánico de la zarpa (2)	100 (100)	119 (100)	115 (100)
-----------------------------------	-----------	-----------	-----------

Actividad antipirética en ratas *

Fiebre introducida por levadura (3)	100 (300)	51,6 (100)	-
	100 (300)	49 (300)	52 (300)

Acción ulcerógena en ratas

Frecuencia de úlceras, % (4)	84 (100)	33 (200)	30 (200)
	95 (200)	50 (400)	50 (400)

38 1209



Notas

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

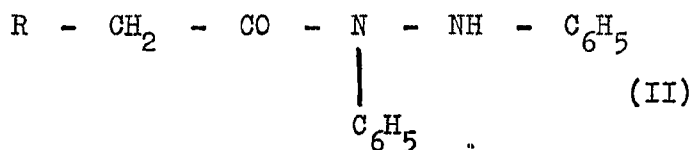
5 (1), (2) y (3): Estos experimentos fueron efectuados sustancialmente según ha sido descrito por: (1) C.A. Winter, Simposium internacional sobre drogas antiinflamatorias no esteroides, Septiembre 1964, Fundación excerpta Médica, Amsterdam, pág. 190; (2) L.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111 ; 409 (1957);
10 (3) C. Bianchi, B. Lumachi y L. Pegrassi, Arzn. Forsch., 17, 246 (1957), respectivamente.

15 (4). La acción ulcerógena fué determinada en ratas Sprague-Dawley macho (200-220 g de peso). Los productos fueron administrados por vía oral, en dosis únicas, a animales que habían ayunado durante aproximadamente 9 horas, siendo mantenidos los animales en ayunas, excepto de
20 agua, durante toda la duración del experimento. A las 15 horas tras la administración, se administraron 2 ml/rata de una solución de $FeCl_3$ al 1,5% (peso/volumen), para mejor evaluación de las lesiones. Al cabo de 1 hora, los animales fueron sacrificados; los estómagos fueron abiertos a lo largo de la pequeña curvatura, fueron lavados cuidadosamente con agua y sumergidos en una solución de ferricianuro potásico al 2%, acidificada con
25 ácido clorhídrico al 1%. Tras lavar con agua, los estómagos fueron examinados macroscópicamente.

38 1209



Los nuevos compuestos se preparan según la invención por reacción, bajo condiciones sustancialmente anhidras, de un compuesto de fórmula:

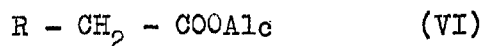


5 (donde R tiene el significado antes definido) con un derivado reactivo de ácido carbónico, por ejemplo, un clorocarbonato o carbonato de alcoholo inferior, en presencia de un agente de condensación básico.

10 En la presente descripción y reivindicaciones, la expresión "inferior", tal como se aplica a los grupos alcoholo y alcanohilo, indica los grupos tales que contienen de 1 a 6 y de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente.

15 Los compuestos de fórmula II pueden ser obtenidos por métodos usuales, por ejemplo, a partir del cloruro del ácido correspondiente, e hidrazobenceno.

Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en una sola etapa, partiendo de una mezcla de un éster de alcoholo inferior, de fórmula:



20 (donde R es según se ha definido antes, y Alc es un grupo alcoholo inferior), hidrazobenceno y un derivado reactivo de ácido carbónico, en presencia de un agente de condensación básico.

Estas reacciones son discutidas a conti-

38 1209¹⁹ AGO.



nuación:

5 a) Reacción, bajo condiciones sustancial-
mente anhidras, de un compuesto de fórmula V con un clo-
rocarbonato de alcohol inferior, ventajosamente cloro-
carbonato de etilo, en presencia de un agente de conden-
sación básico, ventajosamente hidruro sódico, o sodio en
10 polvo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente por
calentamiento del compuesto de fórmula V con un exceso
de clorocarbonato de etilo, en el punto de ebullición
de la mezcla de reacción, por ejemplo, durante de 1 a 5
horas. El exceso de clorocarbonato de etilo puede ser
eliminado luego por destilación y el residuo disuelto
en un disolvente, por ejemplo, benceno calentado en pre-
sencia del agente de condensación básico, para completar
15 la reacción, por ejemplo, a reflujo, durante de 8 a 16
horas, en presencia de una suspensión de hidruro sódico
al 50% en aceite mineral.

20 b) Reacción, bajo condiciones sustancial-
mente anhidras, de un compuesto de fórmula V con un ex-
ceso de carbonato de dialcohol inferior, ventajosamente
carbonato de dietilo, en presencia de un agente de con-
densación tal como amida sódica, hidruro sódico o sodio
metálico en polvo. La mezcla de reacción es calentada,
por ejemplo, a reflujo, durante de 12 a 24 horas.

25 c) Reacción, bajo condiciones sustancial-
mente anhidras, de una mezcla de un compuesto de fórmu-
la VI, ventajosamente de éster etílico, hidrazobenceno,
un carbonato de dialcohol inferior, por ejemplo, carbo-
nato de dietilo, y un agente de condensación, por ejem-
30 plo, hidruro sódico o sodio metálico en polvo. La reac-

381209

19 AGO



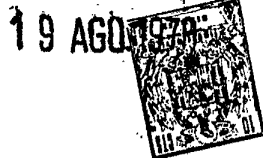
5 ción se lleva a cabo preferiblemente añadiendo una mezcla de un compuesto de fórmula VI, y el carbonato de dialcohilo inferior, a una mezcla (mantenida a de 50 a 100°C) de hidrazobenceno y una suspensión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, en presencia de un disolvente inerte, preferiblemente tolueno o xileno, completándose la reacción por calentamiento de la mezcla de reacción, convenientemente bajo reflujo, durante de 6 a 18 horas.

10 Los compuestos de fórmula I obtenidos según se ha descrito antes son aislados convenientemente del medio de reacción en forma de soluciones acuosas de la sal de metal alcalino correspondiente (por ejemplo sodio), siendo purificada luego la solución, por ejemplo 15 con ácido clorhídrico, y siendo purificado luego el compuesto de fórmula I así obtenido, por cristalización con un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, éter, hexano o ciclohexano, o por cromatografía.

20 En forma pura, los nuevos compuestos según la invención son generalmente sólidos cristalinos blancos, insolubles en agua, solubles en soluciones acuosas de álcalis (con formación de las sales correspondientes) solubles en etanol, metanol, benceno y éter.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener por neutralización con un equivalente de la base correspondiente, de manera usual. Por ejemplo, las sales de metal alcalino del compuesto de fórmula I pueden ser obtenidas por tratamiento con un 30 metal alcalino en agua, o alcohol acuoso, o con un alcoholato de metal alcalino en alcohol. Las sales de metal alcalino de los compuestos de fórmula I son solubles en

38 1209



5 agua. Las sales alcalinotérreas, por ejemplo, las sales cálcicas, son generalmente insolubles en agua, y pueden ser obtenidas, por ejemplo, por una reacción de doble descomposición entre una solución acuosa de una sal soluble, preferiblemente una sal sódica, de un compuesto de 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.

10 Los nuevos compuestos según la invención pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula I, o al menos una sal del mismo, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéutico y, si se desea, que contienen al menos otra sustancia terapéuticamente activa.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas por métodos usuales en la técnica farmacéutica. Para administración interna se prefieren generalmente formas de unidad de dosificación, conteniendo cada una de tales unidades de dosificación de 20 a 1000 mg, preferiblemente de 50 a 500 mg de ingrediente activo.

20 Para administración oral, los compuestos de fórmula I pueden estar formulados ventajosamente en tabletas revestidas o cápsulas.

25 Para administración rectal, los compuestos son formulados preferiblemente como supositorios, con excipientes usuales, por ejemplo manteca de cacao, glicéridos de ácidos grasos y/o polioxietilénicos.

381209



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

5 Para aplicación tópica, los compuestos de la invención pueden ser formulados, por ejemplo, como ungüentos, cremas o soluciones dermatológicas, usándose los compuestos de fórmula I a concentraciones de 1 a 10% preferiblemente 5%, en peso.

10 La dosis diaria en el adulto de los compuestos según la invención variará generalmente entre 50 a 1000 mg por día, para administración interna, según la naturaleza del estado que se esté tratando. Para aplicación tópica, la preparación tópica puede ser aplicada
15 al área afectada varias veces al día, según pueda ser necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

Ejemplo 1

20 Se añaden 9,2 g (0,063 moles) de una solución de cloruro de 5-metil-4-hexenoilo, en 10 ml de benceno, conagitación, a una mezcla de 10,55 g (0,057 moles) de hidrazobenceno, 50 ml de benceno, 2,47 g (0,068 moles) de hidroxido sódico y 20 ml de agua, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 10°C. La
25 suspensión amarilla densa obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego filtrada. El sólido obtenido es lavado con benceno y recristalizado

381209

19



a partir de metanol, produciendo 5-metil-4-hexenoil-N,N'-
-difenilhidrazina.

5 Se tratan a reflujo durante 5 horas 5 g
(0,017 moles) de 5-metil-4-hexenoil-N,N'-difenilhidra-
zina y 9,22 g (0,085 moles) de clorocarbonato de etilo, y
el exceso de clorocarbonato de etilo es eliminado luego
por destilación. El residuo aceitoso así obtenido es di-
suelto en 50 ml de benceno anhidro y tratado a reflujo
10 durante 12 horas en presencia de 1,23 g (0,025 moles) de
una suspensión de hidruro sódico al 50% en aceite mine-
ral. La mezcla de reacción es descompuesta luego por adi-
ción cuidadosa de agua, con enfriamiento exterior.

15 La solución acuosa es lavada con éter y
acidificada con ácido clorhídrico al 10%, y la 1,2-dife-
nil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina que
se separa es cristalizada a partir de etanol (p.f. de
155 a 165°C).

Ejemplo 2

20 Se tratan a reflujo durante 18 horas 2 g
(0,0068 moles) de 5-metil-4-hexenoil-N,N'-difenilhidra-
zina y 1,21 g (0,0102 moles) de carbonato de dietilo en
30 ml de benceno, en presencia de 0,4 g (0,0102 moles)
de amida sódica. Tras enfriar, la mezcla de reacción es
25 descompuesta por adición cuidadosa de agua, y la capa
acuosa es lavada con éter y acidificada con ácido clor-
hídrico al 10%. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-
2'-butenil)-pirazolidina que se separa es purificada lue-
go por cristalización a partir de etanol (p.f. de 155 a

381209

19 A



156°C).

Ejemplo 3

5 Una mezcla de 7,19 g (0,046 moles) de 5-metil-4-hexenoato de etilo y 5,76 g (0,048 moles) de carbonato de dietilo es añadida a una mezcla de 7,36 g (0,040 moles) de hidrazobenceno, 8 g (0,167 moles) de una suspensión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, y 120 ml de xileno anhidro, calentado a 75°C. La mezcla de reacción es tratada luego a reflujo durante 10 12 horas y, tras enfriamiento, es tratada cuidadosamente con agua. La capa acuosa es lavada con éter y acidificada con ácido clorhídrico al 10%.

15 La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina que separa es cristalizada luego a partir de etanol (p.f. de 155 a 156°C). Trabajando de manera análoga, pero partiendo de 6-metil-5-heptenoato de etilo, se obtiene 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4'-metil-3'-pentenil)-pirazolidina.

Ejemplo 4

20 Se disuelven 12,5 g (0,039 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina, por calentamiento, en una solución de etilato sódico obtenida a partir de 0,89 g (0,039 moles) de sodio y 90 ml de etanol anhidro. El disolvente es eliminado 25 por destilación bajo presión reducida, y la sal sódica de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina es obtenida en forma de sólido blanco marfil.

Ejemplo 5 **381209**



10 g de la sal sódica de 1,2-difenil-3,5-dioxo-
-4-(3'-metil-2'-butenil)-pirazolidina, disueltos en 150
5 ml de agua, son tratados con agitación con una solución
acuosa saturada de cloruro cálcico, hasta que ya no se
forma más precipitado. La sal cálcica precipitada es fil-
trada, lavada con agua y secada bajo presión reducida.

Esta solicitud que corresponde a la presenta-
10 da en Gran Bretaña, el 27 de Junio de 1969, con el número
32698/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

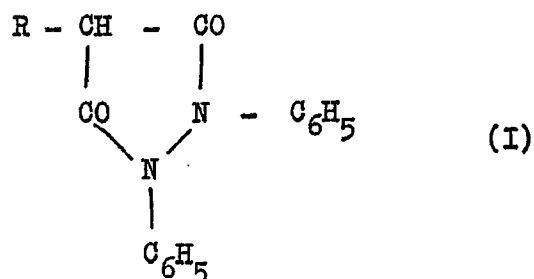
Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
15 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar nuevos
compuestos de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas sus-
tituidas en la posición 4, de fórmula

20

15.12.72

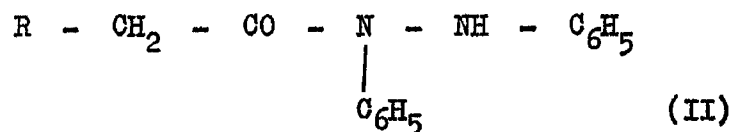
- 16 -



5

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

10



15

en donde R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente bajo condiciones sustancialmente anhidras con un derivado reactivo de ácido carbónico, en presencia de un agente de condensación básico.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado reactivo de ácido carbónico es un clorocarbonato o un carbonato de alcohol inferior.

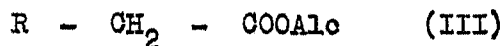
25

3.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I según una cualquiera de las reivin-

38 1209-7 MAR 1973



dicaciones 1 y 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula



5

(donde R como se ha definido en la reivindicación 1 y Alc es un grupo alcohol inferior), hidrazobenceno y el derivado reactivo de ácido carbónico son hechos reaccionar en presencia de un agente de condensación básico para obtener un compuesto de fórmula I.

4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el agente de condensación básico es hidruro sódico o sodio.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte.

6.- 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.

7.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en la posición 4.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que en la misma se ha especificado.

28.2.73

- 18 -

38 1209



-7 MAR 1973

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

Madrid, -7 MAR. 1973

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Pader

28.2.73

MCM

- 19 -