

402696



402696

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de ABIC LTD, entidad israelita, domiciliada en Ramat Gan (Israel), 5 Hayozma Street, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE PIRIDONA".

INCORPORACION 2075 / A 615

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos agentes anti-inflamatorios y analgésicos.

Son conocidos varios agentes anti-inflamatorios, por ejemplo ciertos esteroides (cortisona y sus derivados), ácido acetil-salicílico (llamado a continuación "aspirina"), fenilbutazona e indometacina. No obstante, la mayoría de estos compuestos tienen desagradables efectos secundarios, por ejemplo, producen úlceras.

10. Ha sido, por tanto, conveniente encontrar compues-

402696

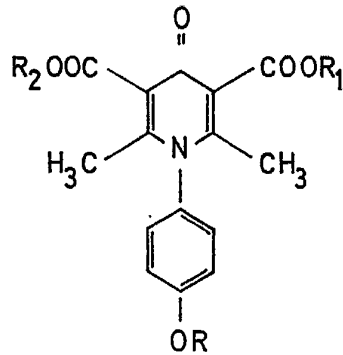
14 A



tos que sean agentes anti-inflamatorios útiles, esencialmente tan eficaces como los conocidos, pero que tengan efectos secundarios menos desagradables.

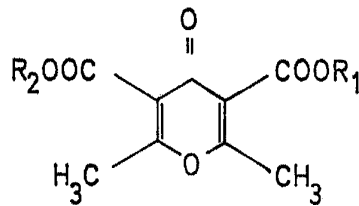
- V. Ettel y J. Hebky, Call. Czech. Chem. Commun., 15, 639 (1950) y J. Hebky, Call. Czech. Chem. Commun., 16, 348 (1951), han descrito la preparación de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-hidroxifenil)-4-piridona, de 2,5-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(3'-hidroxifenil)-4-piridona y de sus sales ácidas. Los compuestos sirvieron como sustancias de partida para la preparación de sus derivados mono y diolados, como parte de un estudio encaminado a encontrar nuevos agentes de contraste para rayos X, para un empleo similar al de la conocida sal dietanolamínica del ácido 3,5-diiodo-4-piridon-N-acético.
5. Ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que ciertos ésteres de ácido 4-piridon-3,5-dicarboxílico substituído con 2,6-dimetil-N-4-alcoxifenilo tienen buenas propiedades anti-inflamatorias sin tener substancialmente los desagradables efectos secundarios de los agentes anti-inflamatorios conocidos.
10. Además, algunas de estas piridonas tienen útiles propiedades analgésicas, y otras tienen propiedades de bloqueo beta.
15. La 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-(4-hidroxifenil)-4-piridona conocida no tiene estas propiedades.
20. La presente invención consiste, pues, en un procedimiento para la obtención de un derivado de piridona de fórmula general:
- 25.

402696



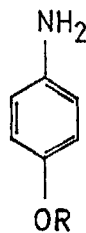
I

5. en la cual R_1 y R_2 significan radicales alquilo, alquileno, cicloalquilo o bencilo iguales o distintos, sustituidos o insustituidos, y R significa un radical alquilo, cicloalquilo, bencilo y alquileno, de cadena recta o ramificada, en cuyo procedimiento, una pirona de fórmula general:



II

es hecha reaccionar con una 4-alcoxi-anilina de fórmula general:



III

14



402696

en cuyas fórmulas R, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que anteriormente y, si se desea, el derivado de piridona de fórmula general I es sometido a transesterificación hirviéndolo con un alcohol apropiado, o alternativamente, si se desea, en el caso en que tanto R₁ como R son metilo o etilo, el derivado de piridona de fórmula general I obtenido es saponificado y los grupos carboxilo libres obtenidos son esterificados con un alcohol adecuado.

5. La reacción entre la piridona de fórmula general II y la amina de fórmula general III puede ser llevada a cabo en un disolvente inerte como ácido acético, a elevadas temperaturas, de por ejemplo 100-200°C, y la piridona deseada obtenida, es aislada por métodos conocidos de por sí.

10. La esterificación, si se realiza, es llevada a cabo preferiblemente preparando primero el cloruro de ácido, por ejemplo haciendo reaccionar la 2,6-dimetil-3,5-dicarboxi-N-fenil-4-piridona con cloruro de tionilo en benceno, y haciendo reaccionar luego el cloruro de ácido con el alcohol deseado.

15. Los compuestos de fórmula general I presentan propiedades anti-inflamatorias cuando son ensayados por el método del tumor producido por carragaenina en la garra posterior de ratas, o por el método del granuloma de pella de algodón en ratas.

20. Se ha encontrado una importante actividad anti-inflamatoria y una buena respuesta a las dosis, con dosificaciones comprendidas entre 100 y 200 mg/kg de peso corporal, al ser administrados oral o intraperitonealmente.

25. Además, los compuestos de los derivados de piridona de fórmula general I presentan un bajo índice ulcerogénico a

402696

14 ABR 1972



las dosis anti-inflamatorias eficaces.

Algunos de los compuestos presentan propiedades analgésicas, estimadas por medición del umbral de dolor en ratas, por el método de Randall y Selitto.

5. La toxicidad de los compuestos ensayados es extremadamente baja.

- La presente invención consiste pues, asimismo, en un método para el tratamiento de las inflamaciones y/o para la remisión del dolor con una dosificación terapéutica de un derivado de piridona de fórmula general I, o con una composición que contiene la misma.
- 10.

La invención será descrita ahora con referencia a los siguientes ejemplos, sin que quede limitada a los mismos.

E J E M P L O 1.

15. Se disuelve 1,5 g de 4-butoxi-anilina y 2 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-4-pirona (M. Conrad y M. Guthzeit, Chem. Ber., 19 19-26-(1886). Este compuesto será denominado a continuación "pirona") en 10 ml de ácido acético glacial. La mezcla es agitada y calentada durante una hora a 110°C, luego enfriada y vertida en 50 g de hielo y después es neutralizada con amoníaco concentrado, hasta pH 7. El precipitado es filtrado por aspiración, lavado con agua y secado para producir
20. 3 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-butoxifenil)-4-piridona de punto de fusión 134-5°C.
25. El compuesto tiene una buena acción inhibitoria sobre el desarrollo del edema producido por carragaenina en ratas, a una dosis de 100 mg/kg, y un efecto muy bueno a la dosis de 200 mg/kg. El compuesto también inhibe la formación de gra-

402696

14



nuloma en ratas intactas y adrenalectomizadas a las dosis de 100 y 200 mg/kg.

A las dosis descritas antes se ha registrado un bajo índice ulcerogénico.

5. A la dosis de 200 mg/kg el compuesto tiene un buen efecto sobre la artritis adyutoria en ratas, en comparación con la indometacina. A esta misma dosis se ha observado una buena actividad analgésica en comparación con la aminopirina.

E J E M P L O 2.

10. Se disuelve 1,5 g de pirona y 1 g de p-isobutoxi-anilina en 200 ml de ácido acético y la mezcla obtenida es calentada durante 30 minutos a 110°C. La mezcla es enfriada, vertida en agua de hielo y neutralizada a pH 7 con hidróxido amónico. El precipitado formado es filtrado y secado al aire.
15. Rendimiento: 1 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-isobutoxifenil)-4-piridona de punto de fusión 110°C.

El compuesto tiene una muy buena acción inhibitoria del desarrollo del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg. A esta misma dosis se ha podido observar una moderada acción analgésica.

20. De la misma manera se ha preparado los siguientes compuestos: 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-metoxifenil)-4-piridona, de punto de fusión 159-60°C.

25. 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-etoxifenil)-4-piridona, de punto de fusión 165°C.

2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-propoxifenil)-4-piridona, de punto de fusión 122°C.

402696

14



E J E M P L O 3.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,78 g de pirona y 2 g de p-isopentiloxi-anilina, para dar 4,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-isopentiloxifenil)-4-piridona, de punto de fusión 168°C.

Se observa una importante acción analgésica a la dosis de 200 mg/kg.

El compuesto tiene un muy buen efecto inhibitorio sobre el edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 4.

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,75 g de pirona y 2 g de p-n.pentil-anilina, para dar 4,3 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-pentiloxi-fenil)-4-piridona, de punto de fusión 92°C.

El compuesto tiene un moderado efecto inhibidor del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 5.

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,53 g de pirona con 2 g de p-heptiloxi-anilina, para dar 4 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-heptiloxi-fenil)-4-piridona de punto de fusión 102°C.

A una dosis de 200 mg/kg se ha observado un sostenido y enérgico efecto anti-inflamatorio, con una rápida mejora, en el edema producido por carragaenina.

E J E M P L O 6.

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo

402696



2, se hace reaccionar 17,2 g de pirona con 2 g de p-octiloxi-anilina, en 15 ml de ácido acético, para dar 2,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-octiloxi-fenil)-4-piridona de punto de fusión 86°C.

5. El compuesto tiene un buen efecto inhibitorio del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 7.

10. De la misma manera que en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2 g de pirona con 2,9 g de p-octadeciloxi-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-octadeciloxi-fenil)-4-piridona, de punto de fusión 90°C.

15. El compuesto retrasa el progreso de la inflamación. Tiene muy buen efecto inhibidor del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 8.

20. De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2 g de pirona con 2,5 g de p-tetradeciloxi-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 3,8 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-tetradeciloxi-fenil)-4-piridona, de punto de fusión 87°C.

E J E M P L O 9.

25. De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 1,04 g de pirona con 2 g de p-deciloxi-anilina, en 15 ml de ácido acético para dar 2,7 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-deciloxi-fenil)-4-piridona, de punto de fusión 87°C.

402696



E J E M P L O 10.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 1,3 g de pirona con 1 g de p-ciclohexiloxi-anilina, en 15 ml de ácido acético, para dar 1 g de 2,6-dimetil-
5. -3,5-dicarboetoxi-N-(4'-ciclohexiloxi-fenil)-4-piridona de punto de fusión 170°C.

E J E M P L O 11.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,1 g de pirona con 3 g de p-heptadeciloxi-anilina, en 15 ml de ácido acético, para dar 5 g de 2,6-dimetil-
10. -3,5-dicarboetoxi-N-(4'-heptadeciloxi-fenil)-4-piridona de punto de fusión 85°C.

E J E M P L O 12.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,5 g de pirona con p-(3'-hexiloxi)-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 4 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-5-piridona de punto de fusión 145°C.

El compuesto presenta un buen efecto inhibidor del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200
20. mg/kg.

E J E M P L O 13.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,5 g de pirona con p-pentadeciloxi-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 5,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-pentadeciloxi-fenil)-4-piridona de punto de fusión 95°C.

E J E M P L O 14.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace



reaccionar 2,53 g de pirona con 2 g de p-(4'-heptiloxi)-anilina en 15 ml de ácido acético para dar 3,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N- [4'-(4"-heptiloxi)-fenil]-4-piridona de punto de fusión 116°C.

- 5. El compuesto muestra muy buen efecto inhibitor del edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 15.

- 10. De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,5 g de pirona con 2 g de p-(2'-heptiloxi)-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 3,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N- [4'-(2"-heptiloxi)-fenil]-4-piridona de punto de fusión 90°C.

- 15. El compuesto presenta buen efecto inhibitor sobre el edema producido por carragaenina en ratas, a una dosis de 200 mg/kg.

E J E M P L O 16.

- 20. De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2 g de pirona con 2 g de p-(4'-octiloxi)-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 3,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N- [4'-(4"-octiloxi)-fenil]-4-piridona de punto de fusión 104°C.

- 25. A la dosis de 200 mg/kg se observa un buen efecto anti-inflamatorio sobre el edema producido por carragaenina en ratas. Al mismo tiempo se observa una suave acción analgésica.

E J E M P L O 17.

De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,95 g de pirona con 2 g de p-(3'-pentiloxi)-anilina

402696¹⁴ AB



en 15 ml de ácido acético para dar 4,5 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-[4'-(3"-pentiloxi)-fenil]-4-piridona de punto de fusión 172°C.

5. A la dosis de 200 mg/kg se observa un muy buen efecto anti-inflamatorio sobre el edema producido por carragaenina en la garra de la rata. Al mismo tiempo se observa una buena acción analgésica.

10. El compuesto también presenta actividades de bloqueo beta en un útero de rata aislado (dosis normal: 200 microgramos por kg) y sobre la presión sanguínea de la rata (dosis normal: 20 mg/kg).

E J E M P L O 18.

15. De la misma manera descrita en el ejemplo 2, se hace reaccionar 2,5 g de pirona con 2 g de p-hexiloxi-anilina en 15 ml de ácido acético, para dar 4,3 g de 2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-N-(4'-hexiloxi-fenil)-4-piridona, de punto de fusión 104°C.

20. El compuesto presenta un moderado efecto inhibidor sobre el edema producido por carragaenina en ratas, a la dosis de 200 mg/kg.

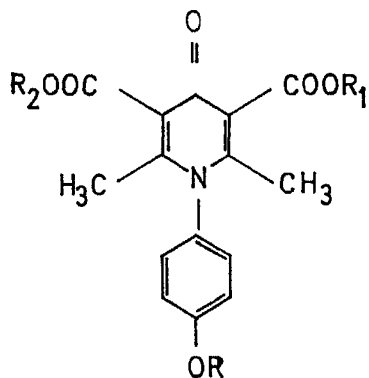
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de un derivado de piridona, de fórmula general:

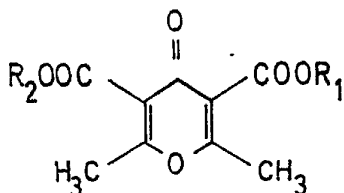
ME



I

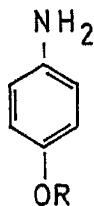
en la cual R_1 y R_2 son radicales alquilo, alquileno, cicloalquilo o bencilo iguales o diferentes, sustituidos o insustituidos, y R es un radical alquilo, cicloalquilo, bencilo y alquileno, de cadena recta o ramificada, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una pirona de fórmula general:

5.



II

con una 4-alcoxi-anilina de fórmula general:



III

en cuyas fórmulas, R , R_1 y R_2 tienen los mismos significados que anteriormente y, si se desea, el derivado de piridona de

MCE

402696



- fórmula general I obtenido, es sometido a transesterificación hirviéndolo con un alcohol apropiado, o alternativamente, si se desea, en el caso de que R_1 y R_2 sean metilo o etilo, el derivado de piridona de fórmula general I obtenido es saponificado, y los grupos carboxilo libres obtenidos son esterificados con un alcohol adecuado.
- 5.
2. Procedimiento para la obtención de un derivado de piridona, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la piridona de fórmula general II y la amina de fórmula general III es realizada en ácido acético y a temperaturas elevadas.
- 10.
3. Procedimiento para la obtención de un derivado de piridona, de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la temperatura elevada es de 100 a 130°C.
- 15.
4. Procedimiento para la obtención de un derivado de piridona, de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que los grupos carboxilo libres obtenidos, son convertidos en el cloruro de ácido, que luego es hecho reaccionar con el alcohol adecuado.
- 20.
5. Procedimiento para la obtención de un derivado de piridona.

La presente memoria descriptiva consta de trece hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 14 de abril de 1972

ABIC LTD.

p.a. L. PONTI

ME