



Cl. A61K;C07D

PATENTE **423 129**  
DE  
INVENCION

a favor de CENTRO DE INVESTIGACION HOSBON, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Montaña, 83-87, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS".

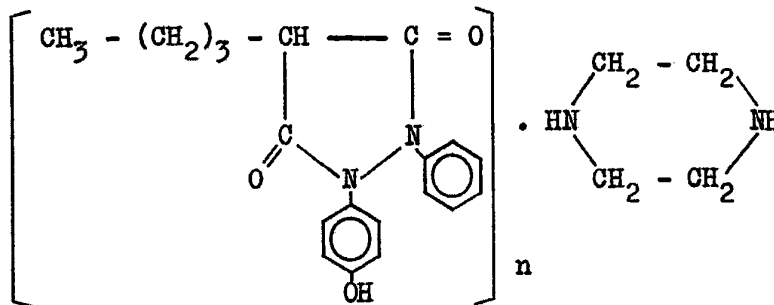
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos fármacos antiinflamatorios, a saber los productos de adición o sales entre un conocido compuesto antiinflamatorio, la oxifenbutazona o 4-butil-2-fenil-1-(p-hidroxifenil)-3,5-pirazolidindiona, y la dietilendiamina, con elevada actividad antiinflamatoria, baja toxicidad y buena tolerancia gástrica, aplicables a la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento de síndromes inflamatorios tanto agudos como crónicos.



Los nuevos derivados de la invención responden a la siguiente fórmula estructural:



(I)

en la que n puede ser 1 o 2.

- Estos nuevos derivados se diferencian totalmente de sus constituyentes por separado, así como de la mezcla de los mismos, por presentar características físico-químicas (punto de fusión, solubilidades, espectro infrarrojo, etc.) propias y distintas a las de los productos de partida. Puesto que es conocida la propiedad de los compuestos 3,5-pirazolidindiónicos de formar sales (enolatos) con bases inorgánicas u orgánicas, se puede concluir que estos nuevos derivados son de tipo salino, o concretamente compuestos de adición, ya que en este caso la base es una amina orgánica.
5. Por ser la dietilendiamina una diamina es evidente que se pueden formar dos distintos compuestos de adición, a saber el que esté formado por 1 mol de oxifenbutazona y 1 mol de dietilendiamina, y el que contenga 2 moles de aquélla por 1 mol de dietilendiamina, es decir cuando  $n = 1$  y  $n = 2$ , respectivamente, en la fórmula I.
10. Estos nuevos derivados pueden obtenerse anhidros
- 15.

Estos nuevos derivados pueden obtenerse anhidros

623120

12



o cristalizados con 1 o varias moléculas de agua.

5. Los nuevos compuestos de la invención, tal como se detallará más adelante, presentan una actividad antiin-  
flamatoria superior a la oxifenbutazona de partida, con-  
servando una buena toxicidad y una excelente tolerancia  
gástrica, lo que los hace particularmente útiles en tra-  
tamientos prolongados.

10. De acuerdo con la invención, se hace reaccionar  
en un medio homogéneo, orgánico o acuoso orgánico, la 4-  
-butil-2-fenil-1-(p-hidroxifenil)-3,5-pirazolidindiona con  
la dietilendiamina, aislándose los productos formados por  
métodos corrientes en la práctica química.

15. Los medios homogéneos orgánicos o acuoso-orgáni-  
cos utilizados son principalmente los alcoholes de bajo  
peso molecular (metanol, etanol, isopropanol) o cetonas,  
con o sin mezcla con agua, con especial preferencia alcohol  
etílico de 95°.

20. La reacción se realiza con proporciones estequio-  
métricas molares de 4-butil-2-fenil-1-(p-hidroxifenil)-3,5-  
-pirazolidindiona, normalmente como monohidrato y de die-  
tilendiamina, (o piperacina), añadiendo según los casos un  
ligero exceso de uno u otro componente.

25. La temperatura de reacción puede oscilar dentro  
de un amplio margen, normalmente entre + 15°C y + 40°C,  
evitándose temperaturas superiores a 60-70°C.

La piperacina usada para la reacción puede ser  
anhidra o hidratada, en cuyo caso se prefiere el hexahi-  
drato, forma más conveniente hallada en el mercado.



Estos nuevos derivados se aíslan del medio de reacción por filtración o centrifugación del precipitado cristalino formado.

5. Si es preciso, estos productos pueden purificarse por recristalización, preferentemente en acetona.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

EJEMPLO 1.

10. En un matraz de 1000 ml provisto de agitador y refrigerante de reflujo se disuelven 85,6 g (0,25 mol) de oxifenbutazona monohidrato en 375 ml de alcohol etílico a unos 40-45°C y a continuación se añaden 23,7 g (0,275 mol, exceso 10%) de piperacina anhidra.

15. Se mantiene una agitación muy enérgica, pues en seguida se forma una masa muy espesa, y se mantiene de esta forma durante 30 minutos. Se deja en nevera, y al cabo de unas 4 horas se filtra. El sólido obtenido se seca en estufa de vacío a unos 35°C.

20. Se obtienen de esta forma 81,4 g (76% de rendimiento) del compuesto de adición oxifenbutazona:piperacina 1:1, monohidrato, sólido blanco, microcristalino de punto de fusión 125-127°C con descomposición, soluble en metanol, poco soluble en isopropanol y etanol, muy poco soluble en agua y cloroformo, e insoluble en acetona, benceno, éter etílico y éter de petróleo.

25. Por valoración se obtienen los siguientes resultados: contenido en piperacina 19,86% (teórico:20,1%), contenido en oxifenbutazona 75,31% (Teórico:75,7%), contenido



en agua (Karl Fischer) 4,27% (teórico:4,2%).

5. El espectro infrarrojo (disco de BrK) presenta las siguientes bandas características: 1640, 1595, 1545 (muy intensa), 1261, 1233, 1140, 1097, 873, 845 y 820  $\text{cm}^{-1}$ , notándose la desaparición de las bandas a 3300-3400 y a 1740 y 1690, propias de la oxifenbutazona, lo que evidencia la formación de un enolato.

EJEMPLO 2.

10. En un matraz de 250 ml provisto de agitador y refrigerante de reflujo se disuelven 15,1 g (0,044 mol) de oxifenbutazona monohidrato en 40 ml de alcohol isopropílico a unos 45°C y a continuación se añaden 1,72 g (0,02 mol) de piperacina anhidra.

15. Se mantiene el conjunto bajo una intensa agitación durante 45 minutos. Se deja en nevera y se filtra al cabo de unas 4-5 horas. El sólido obtenido se seca en estufa de vacío a unos 35°C.

20. Se obtiene de esta forma 13,5 g (90% de rendimiento) del compuesto de adición oxifenbutazona:piperacina 2:1, monohidrato, sólido blanco, microcristalino de punto de fusión 115-118°C, soluble en etanol e isopropanol, muy soluble en metanol, poco soluble en acetona y agua, e insoluble en cloroformo, éter etílico y benceno.

25. Por valoración se obtienen los siguientes resultados: contenido en piperacina: 11,15% (teórico: 11,44%), contenido en oxifenbutazona: 85,93% (teórico:86,16%), contenido en agua (Karl Fischer):2,21% (teórico:2,39%).

El espectro infrarrojo (disco de BrK) presenta

423 129



- las siguientes bandas características: 1710, 1540 (ancha) 1420 (hombro), 1163, 1095, 865, 760 y banda doble a 609-630  $\text{cm}^{-1}$ , observándose asimismo (como en el compuesto 1:1 del ejemplo 1) la desaparición de las bandas a 3300-3400 y a 1740 y 1690, propias de la oxifenbutazona.
- 5.

A continuación y a título puramente ilustrativo y no limitativo, se dan los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos efectuados con el compuesto de adición oxifenbutazona:piperacina, 1:1, monohidrato,

10. que en adelante designaremos como compuesto A, producto representativo de los compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención.

1.- ENSAYOS TOXICOLÓGICOS

A) Toxicidad aguda

15. Siguiendo el método de Reed-Muench (Am. J. Hyg. 27, 493, 1938) se ha efectuado el cálculo de la DL50 por vía oral en ratón, obteniéndose un valor de  $520 \pm 86$  mg/kg.

Para calcular el error estándar nos hemos guiado por el método de Pizzi (Human. Biol. 22, 151, 1960).

20. B) Toxicidad crónica

- Se ha realizado un tratamiento de lotes de 40 ratas (20 machos y 20 hembras) a las que se administró una dosis diaria de 100 mg/kg durante un año, realizando un control de la curva ponderal, con análisis hematológicos y bioquímicos periódicos, y al final del tratamiento nuevos análisis y autopsias de todos los animales con estudio macroscópico e histológico de los principales órganos.
- 25.

Durante dicho periodo no se observaron altera-

- 7 423 12912



ciones en el peso de los animales, ni en las constantes hemáticas estudiadas.

En los estudios realizados después de la autopsia tampoco se encontraron anomalías de interés.

5. C) Estudio teratológico

Se efectuó un tratamiento de dos generaciones sucesivas de ratas en situación de procrear con una dosis diaria de 100 mg/kg desde dos meses antes del apareamiento hasta el fin del periodo de lactancia. Fueron objeto de tratamiento tanto los machos como las hembras y en ningún caso se observó alteración de tipo teratogéno en los fetos, ni diferencias entre los animales tratados y los de control en cuanto a la fertilidad, es decir número de embarazos y de crías en cada uno de ellos.

15. 2.- ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Se ha seguido el método de Winter (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. - N.Y. - 111, 544 (1962)) basado en provocar un edema en la pata posterior de la rata por inyección subcutánea de una solución acuosa de carragenina, usando para ello ratas Wistar.

Dicha determinación se ha hecho comparativamente con la oxifenbutazona, obteniéndose los resultados especificados en la siguiente tabla:



PRODUCTO	Dosis(vía Oral) (mmoles/kg)	% INHIBICION del edema
Oxifenbutazona	0,0615	12,5%
Compuesto A	0,0615	27,8%
Oxifenbutazona	0,1235	29,3%
Compuesto A	0,1235	36,2%

Asimismo se ha determinado dicha actividad antiinflamatoria al efectuar la administración por vía rectal, para lo cual se utilizaron candelillas (3,2 mm de diámetro) confeccionadas especialmente para ratas, con un contenido del compuesto A tal que administrando 1 cm/200 grs peso rata, se administraba una dosis de 0,154 mmoles/kg.

La determinación también se ha realizado comparativamente con la oxifenbutazona administrada a la misma dosis. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

PRODUCTO	% INHIBICION del edema
Oxifenbutazona	20%
Compuesto A	24,5%

Por otra parte la absorción del compuesto A es buena según puede comprobarse con los niveles plasmáticos que se alcanzan después de su administración por vía oral



o por vía rectal. Dichos niveles se comparan con los alcanzados por la oxifenbutazona en las mismas condiciones.

En todos los casos se determinaron los niveles plasmáticos a las 4 1/2 horas de la administración de los productos.

5.

PRODUCTO	VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS (mmoles/kg)	NIVEL PLASMÁTICO (mcg/ml)
Oxifenbutazona	oral	0,0615	44
Compuesto A	oral	0,0615	54
Oxifenbutazona	oral	0,1235	73
Compuesto A	oral	0,1235	79,5
Oxifenbutazona	rectal	0,154	74
Compuesto A	rectal ,	0,154	79

### 3.- TOLERANCIA GASTRICA

Se estudió la misma siguiendo la técnica de Wilhelmi y Menassé-Gdynia (Pharmacology 8, 321, 1972) comparativamente con fenilbutazona obteniéndose los resultados expresados a continuación:

10.

PRODUCTO	DOSIS (mg/kg)	INTOLERANCIA	
		machos	hembras
Fenilbutazona	100	2,13	2,27
Compuesto A	100	0,87	0,80

(El grado máximo de intolerancia es 4)

423129



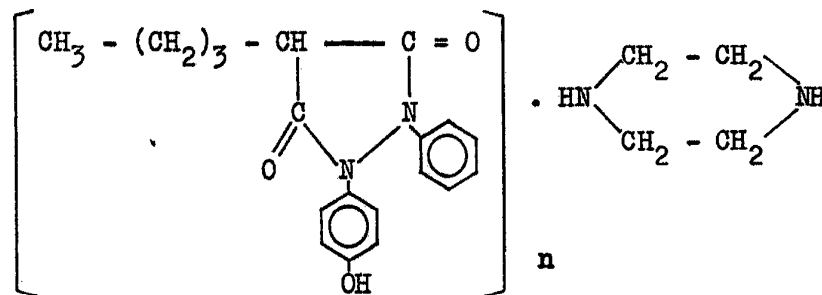
Queda sobreentendido que la protección que se recaba para el presente invento no se limita a los ejemplos de ejecución práctica detallados en la presente memoria sino que se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando queden comprendidos en las siguientes reivindicaciones.

- . . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos fármacos: antiinflamatorios, a saber los productos de adición o sales entre la 4-butil-2-fenil-1-(p-hidroxifenil)-3,5-pirazolidindiona y la dietilendiamina, que responden a la fórmula:



en la que n puede ser 1 o 2, caracterizado porque se hace reaccionar en un medio homogéneo orgánico o acuoso orgánico, la 4-butil-2-fenil-1-(p-hidroxifenil)-3,5-pirazoli





423129

12

dindiona con la dietilendiamina, en relación estequiométrica molar 1:1 o 2:1, según sea el compuesto a obtener, o con ligero exceso de alguno de los reactivos, aislándose finalmente los productos formados, normalmente por filtración o centrifugación.

- 5.
2. Procedimiento para la obtención de nuevos fármacos antiinflamatorios, según la reivindicación 1, caracterizado porque como medio de reacción se emplean alcoholes de bajo peso molecular, como metanol, etanol, o isopropanol, o cetonas, con o sin mezcla con agua, de preferencia alcohol etílico de 95°.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos fármacos antiinflamatorios.

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 12 de febrero de 1974

CENTRO DE INVESTIGACIÓN HOSBON, S.A.

p.a. I. PONTI  
P.P.