



AGIK; COYD

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N **423 130**

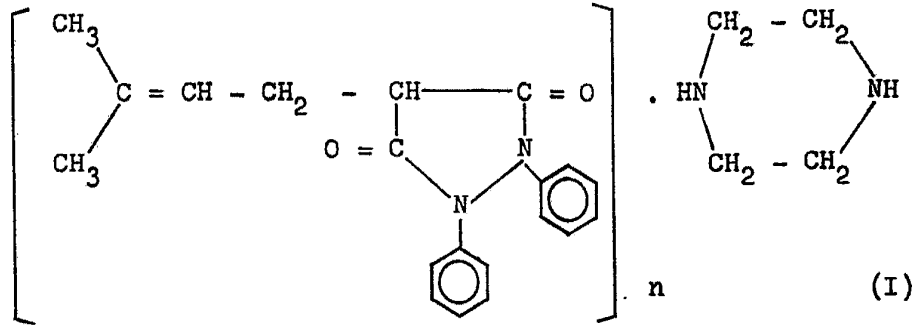
a favor de CENTRO DE INVESTIGACION HOSBON, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Montaña, 83-87, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS ANTIRREUMÁTICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos antirreumáticos, a saber los productos de adición o sales entre la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona, compuesto homólogo de la fenilbutazona con actividad antiinflamatoria, antirreumática y analgésica, y la piperacina, y que responden a la fórmula (I) indicada a continuación:

723130



en la que n puede ser 1 o 2.

Estos nuevos derivados se diferencian claramente de sus constituyentes o de la mezcla de los mismos, por presentar el espectro infrarrojo, el punto de fusión y solubilidades características y distintos a los que presentan aquellos. Puesto que es conocida la propiedad de los derivados 3,5-pirazolidindiónicos de formar sales (enolatos)

5. con bases tanto inorgánicas como orgánicas, se puede afirmar que estos derivados son de tipo salino, o más correctamente compuestos de adición por ser en este caso la base una amina. Por ser la piperacina una diamina, es obvio que se pueden formar dos compuestos de adición distintos, a saber, el que contenga 1 mol del derivado pirazolidindiónico por 1 mol de piperacina, y el que consta de 2 moles de aquél por 1 mol de piperacina, es decir, cuando n = 1 y n = 2, respectivamente, en la fórmula I.
- 10.
- 15.

Los nuevos compuestos de la invención presentan una actividad antiinflamatoria, analgésica y antirreumática similar a la fenilbutazona, aunque con una menor toxicidad y mejor tolerancia gástrica, lo que los hace particularmente útiles en tratamientos prolongados.

20.

445130

1-



5. Así, por ejemplo, del compuesto de adición 1:1, es decir cuando  $n = 1$  en la fórmula I indicada anteriormente, y que designaremos en lo sucesivo por A, se ha ensayado su actividad antiinflamatoria comparativamente con fenilbutazona, en ratas Wistar por el método de Winter (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 111, 544, 1962), basado en provocar un edema en la pata posterior de la rata por inyección subcutánea de una solución acuosa de carragenina. Los resultados hallados se resumen en la tabla siguiente:

<u>Producto</u>	<u>Dosis (mmols/kg)</u>	<u>% Inhibición</u>
Fenilbutazona	0,01	8,9%
Prod. A	0,01	13,3%
Fenilbutazona	0,04	18,9%
Prod. A	0,04	24,4%
Fenilbutazona	0,16	32,2%
Prod. A	0,16	31,1%
Fenilbutazona	0,64	35,5%
Prod. A	0,64	33,4%

10. Del mismo compuesto se ha ensayado la actividad analgésica, comparándolo simultáneamente con fenilbutazona, según la técnica de Siegmund (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 95, 729, 1957) o "writhing test", que emplea como estímulo doloroso una inyección de fenilquinina por vía intraperitoneal aplicada a ratones albinos. Los resultados del ensayo, en el que se incluye un lote de ratones como control, se resumen en la tabla adjunta.

423130



<u>Producto</u>	<u>Dosis (mmols/kg)</u>	<u>Indice analgésico</u> (intervalo 60'-90' después del trata- miento)
Control	----	33,5
Fenilbutazona	0,32	50,3
"	0,64	60,9
"	1,28	72,4
Producto A	0,32	49,7
"	0,64	62,0
"	1,28	70,3

La absorción de este compuesto es buena, tanto por vía oral como por vía rectal, como se demuestra al determinar los niveles plasmáticos después de la administración a ratas Wistar. Por vía oral, a la dosis de 0,0624 mmols/kg se encuentran 25,1 mcg/ml a la 1ª hora, 19,3 a las 2 1/2 hs. 25 a las 4 1/2 hrs y 5,16 a las 7 horas. Por vía rectal, a la dosis de 0,156 mmols/kg se alcanzan niveles plasmáticos de 16,9 mcg/ml a las 2 hs de haberse administrado el producto, mientras que para el producto de partida, es decir la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona, el valor es sólo de 9,4 mcg/ml.

En el estudio de la toxicidad aguda por vía oral en ratón, este compuesto 1:1 resulta con una DL50 de 3,65<sup>+</sup> 0,28 g/kg, calculando la DL50 por el método de Reed-Muench (Am. J. Hyg. 27, 493, 1938) y el error estandar por el método de Pizzi (Human Biol. 22, 151, 1960), mientras que para la fenilbutazona la DL50 es de 1 g/kg.

- 5 -  
423130



- Por último el estudio de la tolerancia gástrica en rata, para este mismo compuesto, según la técnica de Wilhelmi y Menassé-Gdynia (Pharmacology, 8, 321, 1972), comparativamente con fenilbutazona, ofrece los siguientes resultados (grado máximo de intolerancia: 4).
- 5.

	<u>Fenilbutazona</u>			<u>Producto A</u>			
Dosis (mg/kg)	50	100	200	50	100	200	400
Resultados	1,70	2,30	2,75	0,30	0,65	1,25	1,45

- Según la presente invención, el procedimiento para la obtención de estos nuevos compuestos consiste en hacer reaccionar la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona con la piperacina en relación estequiométrica molar, con o sin exceso de una de las dos sustancias reaccionantes, en un disolvente inerte, aislándose el producto deseado por métodos corrientes en la práctica química. La piperacina puede ser anhidra o hidratada.
- 10.

- Según sea el compuesto que se desee obtener, es decir el compuesto de adición 1:1 o el 2:1 ( $n = 1$  o  $n = 2$  en la fórmula I) la relación molar derivado pirazolidinónico/piperacina será 1 mol/1 mol o 1 mol/>1 mol, para el primer caso, o bien >2 mols/1 mol o 2 mols/1 mol para el segundo. En este último caso, incluso con la relación 1 mol/1 mol puede formarse el compuesto 2:1 si el medio disolvente no es anhidro, aunque con bajo rendimiento.
- 15.
- 20.

Entre los disolventes pueden emplearse alcoholes inferiores (metanol, etanol, etc.), cetonas, etc., con o sin mezcla con agua.

30

1.



De preferencia se emplea metanol, o acetona para el compuesto 1:1 y etanol de 95° o metanol-agua para el 2:1.

La temperatura de reacción puede variar grandemente según el disolvente utilizado, pero normalmente varía entre 15 y 60°C.

5.

Para aislar el producto del medio de reacción se puede emplear la evaporación total del disolvente, (normalmente a vacío o por atomización) en el caso que el producto sea muy soluble en aquél, o bien por filtración del precipitado formado en disolventes poco solubilizantes, con o sin previa evaporación parcial del mismo. Por último se puede precipitar el compuesto por adición del medio de reacción sobre un disolvente poco polar en el cual aquél sea insoluble, y finalizando asimismo por una filtración o centrifugación.

10.

15.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

EJEMPLO 1.

20.

6,4 g (0,02 mol) de 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y 1,77 g (0,02 mol) de piperacina anhidra del 98,5%. se disuelven con agitación en 40 ml de metanol a 35°C.

25.

Se deja media hora en agitación y se evapora a sequedad a vacío en un aparato rotativo (tipo Rotavapor). Se añade al producto sólido obtenido unos 25 ml de acetona y se lleva de nuevo a sequedad. El producto crudo así obtenido se recrystaliza en 30 ml de acetona.

Se obtienen 5,9 g (73% de rendimiento) del com-



5. puesto de adición 1:1 de la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y la piperacina, en forma de un polvo blanco microcristalino, que funde con descomposición en un amplio margen de 125-145°C (Kofler), soluble en metanol, etanol e isopropílico, poco soluble en acetona y agua e insoluble en benceno y éter etílico. El espectro infrarrojo (disco de BrK) presenta las siguientes bandas características: 3335, 1595, 1560 (muy intensa), 1453, 1132, 1043, 722, 692, 650 y 585  $\text{cm}^{-1}$ , bandas que no están presentes en los productos de partida.
- 10.

- El análisis de este producto da una riqueza en 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona, por acidimetría con potasa alcohólica, del 77,9% (teórico: 78,8%) y en piperacina, por valoración con ácido perclórico en dioxano, del 20,96% (teórico: 20,2%).
- 15.

EJEMPLO 2.

- 32,04 g (0,1 mol) de 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y 9,01 g (0,102 mol) de piperacina anhidra del 98,5% se disuelven con agitación en 150 ml de acetona mantenida a 45-50°C. Se deja cristalizar a temperatura ambiente y finalmente se deja en nevera 3 horas. Después de filtrar, lavar con acetona y secar en estufa de vacío a 35°C se obtienen 31,3 g (77% de rendimiento) del mismo compuesto 1:1 descrito en el ejemplo anterior.
- 20.

25. EJEMPLO 3.

12,8 g (0,04 mol) de 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y 3,9 g (0,02 mols) de piperacina hexahidrato se disuelven con agitación en 100 ml de a



5. cetona caliente. La solución obtenida, filtrada, se deja cristalizar en nevera y el precipitado obtenido, se filtra, lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 4,5 g (31% de rendimiento) del compuesto de adición 2:1 de la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y la piperacina, polvo blanco cristalino, de punto de fusión con descomposición a 92-96°C, con nueva formación de cristales que funden a 144-150°C, insoluble en agua, soluble en metanol y acetona. El espectro infrarrojo presenta las siguientes bandas características: 3450 y 2450 (anchas), 1280, 1150, 1085, 1065, 863, 720, 695, 652, 600 y 390 cm<sup>-1</sup>, bandas que no se presentan en los productos de partida.

10. El análisis da una riqueza en 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona de 86,9% (teórico 88,2%) y en piperacina de 11,4% (teórico 11,82%).

15. 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 comprendidas en las siguientes reivindicaciones.

20. 25.

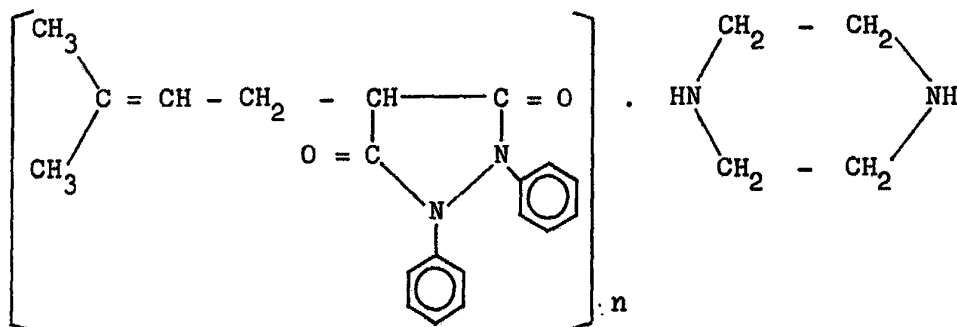




N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos antirreumáticos, a saber los productos de adición o sales entre la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona y la piperacina, que responden a la fórmula:
- 5.



- en la que n puede ser 1 o 2, caracterizado porque se hacen reaccionar la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5-pirazolidindiona con la piperacina en relación estequiométrica molar 1:1 o 2:1, según sea el compuesto a obtener, o con ligero exceso de alguno de los reactivos, en un disolvente inerte, aislándose el compuesto deseado por evaporación total o parcial o por filtración.
- 10.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos antirreumáticos, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolventes inertes se emplean alcoholes inferiores, cetonas, especialmente metanol, etanol o acetona, con o sin mezcla de agua.
- 15.





3. Procedimiento para la obtención de nuevos com  
puestos antirreumáticos, según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque la piperacina puede ser anhídrida o contener  
varias moléculas de agua de hidratación.

5. 4. Procedimiento para la obtención de nuevos com  
puestos antirreumáticos,

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

Barcelona, 12 de febrero de 1.974

CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
HOSBON, S.A.

p.a. I. PONTI  
p. p.  
