



COYD//ACIK

27827

PATENTE
DE
INTRODUCCION

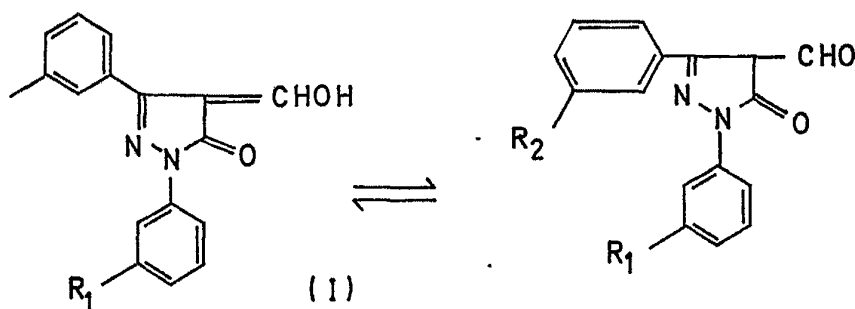
a favor de SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RECHERCHES, DE DIFFUSION ET D'EXPLOITATION, entidad francesa, domiciliada en 92800 Puteaux (Francia), Tours Beau, 20 Rue Jean-Jaurès, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOLINA".

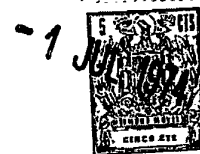
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazolina utilizables en terapéutica, en particular por su actividad analgésica y anti-inflamatoria.

5. Los nuevos derivados de pirazolina-2 preparados de acuerdo con la invención, responden a la fórmula:

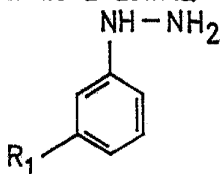




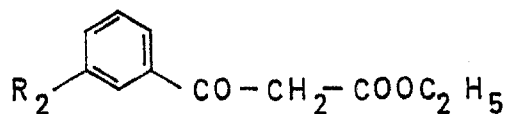
en la cual R_1 y R_2 representan, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo, a reserva de que R_1 y R_2 no sean, ambos, un átomo de hidrógeno.

5. La invención comprende asimismo la preparación de sales de metales alcalinos y alcalino-térreos (sodio, potasio, magnesio, etc) de los compuestos de fórmula (I) y de los derivados formilados de dichos compuestos.

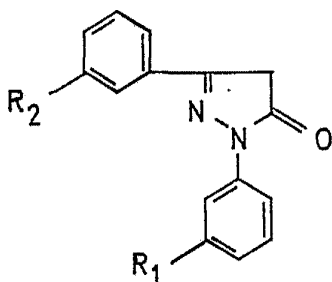
10. El procedimiento de obtención según la invención está caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una arilhidracina de fórmula



sobre un ariloilacetato de etilo de fórmula

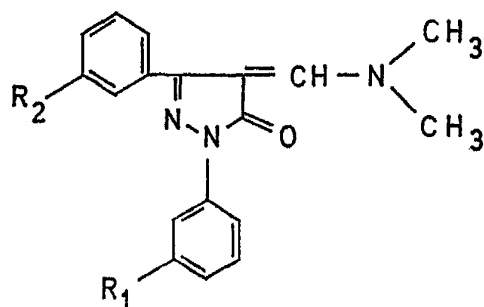


obteniendo así una diaril pirazolina-2 ona-5 de fórmula



(II)

se hace reaccionar la diaril pirazolina-2 ona-5 así obtenida con oxiclórico de fósforo y dimetilformamida, lo que da una diaril-1,3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 de fórmula



(III)

que es hidrolizada a continuación para obtener el derivado de fórmula (I).

5. La primera etapa del procedimiento puede ser puesta en práctica calentando hasta alrededor de 120°C, de preferencia sin disolvente, una mezcla equimolar de arilhidracina y ariloilacetato de etilo; la diaril pirazolina-2 ona-5 formada se precipita fácilmente de la mezcla reaccional.

10. La diaril pirazolina-2 ona-5 es transformada a continuación, fácilmente, en diaril-1,3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 por la reacción clásica de Vilsmeier-Haack, en oxiclорuro de fósforo y dimetilformamida.

15. El compuesto de fórmula (III) obtenido de esta manera es hidrolizado a continuación en reflujo mediante un hidróxido de metal alcalino (sodio o potasio por ejemplo) en solución acuosa diluida.

La sal del compuesto de fórmula (I) formada de esta manera pasa a la solución y se libera de la dimetilamina.

20. Se acidifica la fase alcalina (especialmente con ácido acético en frío) para obtener la base de fórmula (I)



Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran el procedimiento de la invención.

EJEMPLO 1.

9. (A) Meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 pirazolina-2 ona-5. (Fórmula (II); $R_1 = CF_3$, $R_2 = H$).

Se calienta una mezcla equimolecular de benzoi-lacetato de etilo y de metatrifluorometil-hidracina a 115-120°C durante una hora. El medio reaccional termina por prenderse formando una masa. Después de la recristalización en alcohol etílico absoluto, se obtiene la metatrifluorometilfenil-1 fenil-3 pirazolina-2 ona-5. Punto de fusión 128°C; rendimiento, 85%

10. (B) Meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5. (Fórmula (III); $R_1 = CF_3$, $R_2 = H$).

Se añade una solución de 250 ml de cloroformo, 250 ml de tolueno y un mol de dimetilformamida, gota a gota, bajo agitación y a una temperatura que no exceda de 10°C, un mol de oxiclóruo de fósforo.

20. Entonces se añade a esta primera solución, una suspensión de un mol de meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 pirazolina-2 ona-5 en un litro de una mezcla 50/50 en volumen de cloroformo y de tolueno. Esta adición se efectúa a temperatura ambiente, en dos horas y bajo agitación.

25. Cuando termina la adición se pone en reflujo durante cuatro horas.

Después de enfriamiento, se vierte el medio reaccional sobre hielo y, bajo agitación, se neutraliza el



mismo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

5. Se separa la capa orgánica. Se extrae nuevamente en fase acuosa con dos fracciones de 250 ml de cloroformo, que son reunidas a la precedente. Se lava una vez la fase cloroformica con 250 ml de agua. Se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente. Se recristaliza en alcohol etílico absoluto el precipitado que se ha formado. De esta manera se obtiene la meta-trifluorometilfenil-
10. -1-fenil-3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5. Punto de fusión, 154°C; rendimiento, 58%.

(C) Meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5 (Fórmula (I); $R_1 = CF_3$, $R_2 = H$, denominada en adelante IN 1513).

15. A una solución de un mol de hidróxido de sodio en dos litros de agua, se añade un mol de meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 y se pone en reflujo durante cuatro horas. Se enfría
20. la solución, que es extraída luego con cloroformo hasta que la fase orgánica se vuelve incolora. Luego se extrae de nuevo la fase acuosa con éter sulfúrico hasta que la misma se vuelve igualmente incolora.

25. Se acidifica en frío hasta pH 4 la fase acuosa mediante ácido acético. El precipitado formado es escurrido y enjuagado con agua hasta que el pH resulte neutro.

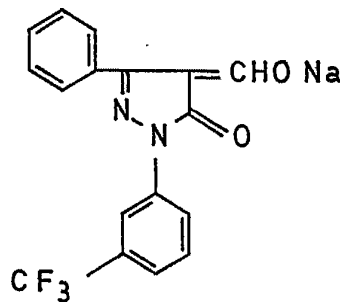
Se seca en vacío entre 40 y 60°C. Se obtiene, con un rendimiento de 50% aproximadamente, la meta-trifluo-



rometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5 de punto de fusión 122°C.

(D) Sal de sodio de la meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5.

5. Se añade bajo agitación enérgica 0,5 mol de meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 en una solución de 2,5 litros de agua que contiene un mol de hidróxido de sodio y es mantenida entre 90 y 100°C.
10. Al cabo de una a dos horas de ebullición, casi todo pasa a solución y el medio se vuelve prácticamente homogéneo. Paralelamente se desprende dimetilamina. El medio reaccional es filtrado en caliente sobre negro animal. Luego se deja la solución, siempre hirviendo, hasta el final del desprendimiento de dimetilamina.
15. Se enfría el medio reaccional hasta unos 0°C. La sal de sodio del derivado formilado se precipita. Se escurre, lava con agua hasta pH neutro y se seca en vacío a 100°C. El rendimiento es de aproximadamente 70%. Se obtiene un polvo blanco que es la sal de sodio de la meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5. Punto de fusión 280°C aproximadamente. Esta sal responde a la fórmula
- 20.



(IV)



Este producto es soluble en agua a razón de aproximadamente 1 gramo por 100 ml de agua a la temperatura ambiente.

EJEMPLO 2.

5. Operando como en el ejemplo 1 y partiendo de fenilhidracina y de meta-trifluorometilbenzoil acetato de etilo, se obtiene la fenil-1 meta-trifluorometilfenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5 (Fórmula (I); $R_1 = H$, $R_2 = CF_3$) (LN 1523), de punto de fusión $92^{\circ}C$.

10. EJEMPLO 3.

- Operando como en el ejemplo 1 y partiendo de la meta-trifluorometilhidracina y de meta-trifluorometilbenzoil acetato de etilo, se obtiene la di(meta-trifluorometilfenil)-1,3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5. (Fórmula (I); $R_1 = R_2 = CF_3$) (LN1525 de punto de fusión $107^{\circ}C$).

Ahora se facilitará, a continuación, los resultados de ensayos toxicológicos y farmacológicos, efectuados con los nuevos compuestos de fórmula (I).

I - Estudio toxicológico.

20. La toxicidad aguda ha sido determinada por vía oral en la rata y el ratón. El ensayo ha sido practicado sobre ratones Swiss hembra de un peso medio de 20 g, y ratas Wistar SPF macho, de un peso medio de 100 g. Todos los animales han sido puestos en ayuno la víspera del ensayo. El
25. producto ha sido suministrado de una sola vez, por cebaduras individuales y con ayuda de una sonda esofagial.

(1) Resultados en el ratón

La DL_{50} calculada después de 14 días por el método



de los "probits", es 850 mg/kg para el compuesto LN 1513.

(2) Resultados en la rata.

No ha sido posible calcular la DL_{50} ya que el producto es muy poco tóxico.

5. Se observa un 10% de mortalidad a 1 g/kg y 40% de mortalidad a 2 g/kg, lo que permite llegar a la conclusión de una DL_{50} superior a 2 g/kg en el caso de la rata, para el compuesto LN 1513.

10. Los compuestos LN 1523 y LN 1525 tienen una toxicidad semejante a la del LN 1513.

Estos resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son menos tóxicos que la difenil-1,3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5, compuesto conocido semejante.

(II) - Estudio farmacológico.

15. Se ha investigado las actividades anti-inflamatorias y analgésicas de los compuestos de fórmula (I).

(1) Actividad anti-inflamatoria.

20. El método utilizado es el del edema agudo de carragenina. Se produce un edema en la bóveda plantar de la rata, por inyección de un volumen dado de suspensión de carragenina.

Se evalúa el porcentaje de protección ejercida, por medida del volumen de la pata tres horas después de la inyección de la carragenina.

25. De acuerdo con los resultados se ha establecido gráficas dosis-acción para todos los productos. De ellas se deduce la DE_{50} , dosis que reduce el 50% de la inflamación producida por la carragenina.



La DE_{50} del compuesto LN 1513 de 140 mg/kg, y es del mismo orden de magnitud para los compuestos LN 1523 y LN 1525.

5. Por el contrario, el compuesto conocido, sin grupos trifluorometilo ($R_1 = R_2 = H$) tiene, en las mismas condiciones, una DE_{50} de 400 mg/kg.

(2) Actividad analgésica.

La acción analgésica es determinada por el ensayo de Siegmund, mediante la fenilbenzoquinona.

10. Los productos se han mostrado muy activos, ya que las DE_{50} , se hallan comprendidas entre 19 y 40 mg/kg.

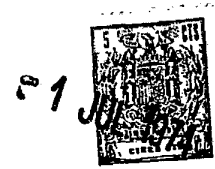
La DE_{50} del compuesto LN 1513 es netamente de 19 mg/kg, y por tanto mucho mayor que la del producto conocido ($R_1 = R_2 = H$), que no actúa más que a 100 mg/kg.

15. Los compuestos de fórmula (I) poseen, por tanto, una marcada actividad anti-inflamatoria y analgésica y son poco tóxicos.

20. La presencia de la agrupación trifluorometilo en el núcleo aromático de los compuestos de fórmula (I) resulta ser netamente favorable a su acción farmacológica.

25. Ahora se dará a título de ejemplo, los resultados de un estudio toxicológico y farmacológico comparativo entre la sal de la meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5 y la base correspondiente.

La meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-



metileno-4 pirazolina-2 ona-5 (LN 1513) y su sal de sodio (LN 1520) presentan una actividad analgésica comparable en el ensayo de Siegmund.

5. Por este método, las DE₅₀ son de 19 mg/kg para el LN 1513 y de 16 mg/kg para el LN 1520.

La actividad anti-inflamatoria, medida por el ensayo del edema agudo de carragenina, es superior para el LN 1520; las DE₅₀ son, respectivamente, de 140 mg/kg para el LN 1513 y de 105 mg/kg para el LN 1520.

10. El estudio de la actividad anti-inflamatoria del LN 1520 ha sido profundizado con ayuda de otros ensayos farmacológicos.

15. Se ha comprobado que este producto inhibe la reacción exudativa de la rata ("granuloma air pouch" de Sel ye) y las reacciones celulares tardías (implantación de amianto).

20. Finalmente, los resultados del ensayo de la poliartrosis de la rata con coadyuvante, dan cuenta de la actividad de un producto sobre las fases tardías de la inflamación y muestran la neta superioridad de acción del LN 1520 a comparación con el LN 1513, tal como lo indica la tabla que sigue.



T A B L A

Comparación de la actividad del LN 1513 y del LN 1520 con la de la fenilbutazona en el ensayo de la poliartrosis de la rata con coadyuvante.

Días	10	14	17	20	23	28	31
Productos	11	15	16	21	22	24	25
Fenilbutazona 50 mg/kg/día	+49%	-30%	-51%	-41%	-53%	-59%	-54%
LN 1520 75 mg/kg/día	+23%	-18%	-53%	-48%	-54%	-60%	-65%
LN1513 100 mg/kg/día	-11%	-31%	-54%	-42%	-45%	-49%	-43%

5. Mientras que el LN 1513 no tiene mas que un poder antiartrítico pasajero a una dosis cercana a la tóxica, el LN 1520 tiene, a la dosis de 64 mg/kg/día, la misma actividad que la fenilbutazona a la dosis de 50 mg/kg/día.

10. Teniendo en cuenta la menor toxicidad del LN 1520 con respecto a la que corresponde a la fenilbutazona, se puede estimar que estos dos productos poseen una actividad antiartrítica intrínseca similar.

De los ensayos precedentes se deduce que los compuestos de fórmula (I) son utilizables en terapéutica humana como anti-inflamatorios y analgésicos.

15. Para la administración, los compuestos de fórmula (I) son asociados normalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Son administrables especialmente por vía oral



(bajo forma de comprimidos, por ejemplo), o rectal (supositorios), estando el principio activo asociado a los vehí-
culos u excipientes apropiados para estas formas farmaceú-
ticas. En razón de su solubilidad en el agua, la sal de so-
5. dio de la meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximeti-
leno-4 pirazolina-2 ona-5 puede ser administrada igualmen-
te por vía parenteral, bajo forma de ampollas inyectables.

A continuación se indicará, a título puramente
ilustrativo, formulaciones de comprimidos y de supositorios:

10. (1) Comprimidos de dosis reducida:
Compuesto LN 1513 0,250 mg
Excipiente q.s. Un comprimido
- (2) Comprimidos de dosis fuerte:
Compuesto LN 1513 0,500 mg
15. Excipiente q.s. Un comprimido
- (3) Supositorios de dosis reducida:
Compuesto LN 1513 0,200 mg
Excipiente q.s. Un supositorio
- (4) Supositorios de dosis fuerte:
20. Compuesto LN 1513 0,500 mg
Excipiente q.s. Un supositorio

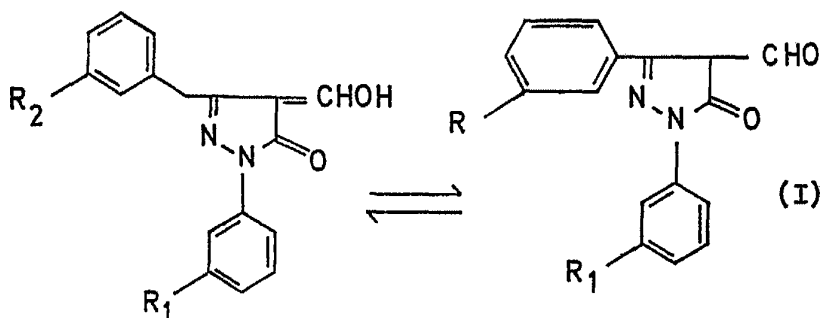
El medicamento es administrable a la dosis media
de 0,250 a 2 g de principio activo por 24 horas, pudiendo
esta dosis ser modificada teniendo en cuenta las necesida-
25. des, gracias a la reducida toxicidad del principio activo.



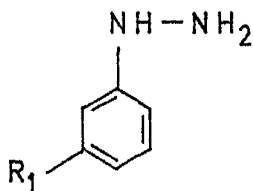
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de introducción:

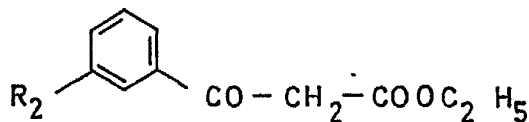
1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazolina, de fórmula:



5. en la cual R_1 y R_2 representan, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo, a reserva de que R_1 y R_2 no sean, ambos, un átomo de hidrógeno, sus sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, y sus derivados formilados, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una arilhidracina de fórmula:
- 10.

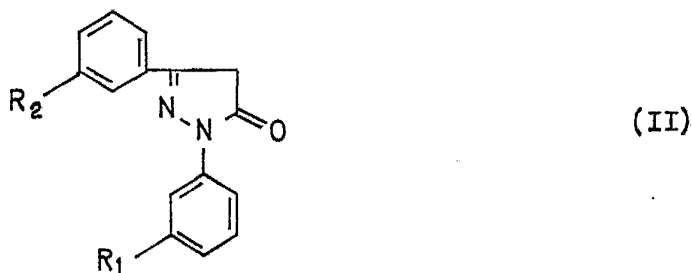


sobre un ariloilacetato de etilo de fórmula

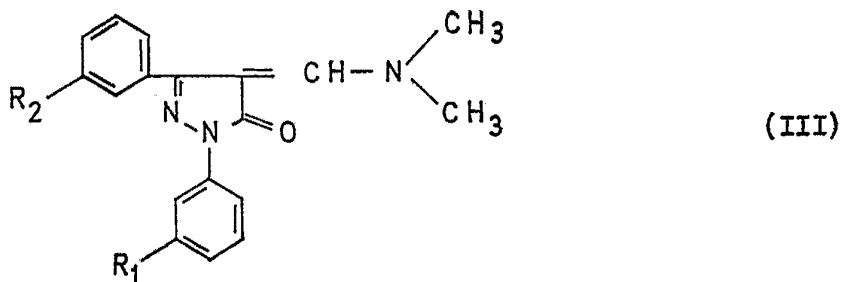




obteniendo de esta manera una diaril pirazolina-2 ona-5 de fórmula:



5. se hace reaccionar la diaril pirazolina-2 ona-5 obtenida de esta manera, con oxocloruro de fósforo y dimetilformamida, lo que da una diaril-1,3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 de fórmula:

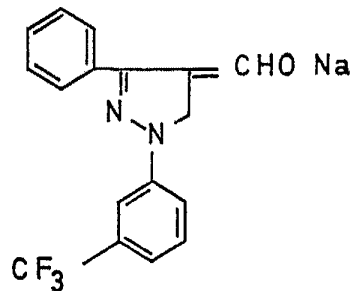


que es hidrolizada a continuación para obtener el derivado de fórmula (I).

10. 2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazolina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis de la diaril-1,3 dimetilaminometileno-4 pirazolina-2 ona-5 es efectuada en presencia de un hidróxido de metal alcalino y la sal del derivado de pirazolina de fórmula (I) así formada, es transformada en la base correspondiente por acidificación.
15. 3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazolina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un mol de meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 dimetilaminometileno-4



pirazolina-2 ona-5 con dos moles de hidróxido de sodio y se obtiene la sal de sodio de la meta-trifluorometilfenil-1 fenil-3 hidroximetileno-4 pirazolina-2 ona-5 de fórmula:



4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazolina.
- 5.

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

Barcelona, 1 de julio de 1974

SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RE-
CHERCHES, DE DIFFUSION ET D'EXPLOI-
TATION

p.a.