

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 483.236	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 8-8-79	

Concedido al Registro de acuerdo con las cláusulas que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO	CADUCADO	(32) PAIS
78-23438	9-8-78	Francia
COZD 403/06	A61K 31/415	COZD 231/36

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	----------------------------------	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN+DIONA"

(71) SOLICITANTE (ES)	(Set 32)
SYNTHILABO	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Av. de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia

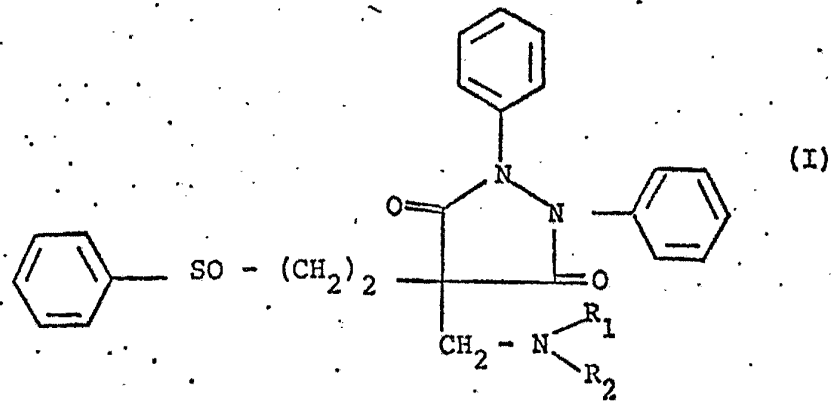
(72) INVENTOR (ES)
Henry Najer

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	(P/- 72.603)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

La presente invención se refiere a derivados de pirazolidin-diona, a su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula:



15

en la cual

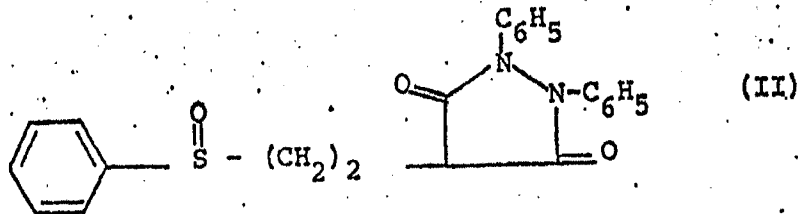
R_1 y R_2 representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono o bien NR_1R_2 forman juntos un heterociclo que puede contener o no otro heteroátomo que puede llevar en sí mismo un sustituyente.

20

Los radicales heterocíclicos pueden ser los radicales morfolino, piperazino, piperidino y más particularmente el radical metil-4-piperazino-1.

25

Según la invención, se preparan los compuestos por reacción entre la pirazolidina-diona (II)



10 con formaldehído o su trímico y una amina $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (III).

El ejemplo siguiente ilustra la invención.

Los análisis y espectros IR y RMN confirman la estructura del compuesto.

15 Ejemplo: Difenil-1,2-(fenil-sulfinil-2-etil)-4-(metil-
-4-piperazino)-metil-4-pirazolidin-diona-3,5.

20 Se agita una solución de 4,044 g (0,01 mol) de difenil-1,2-(fenil-sulfinil-2-etil)-4-pirazolidin-diona-3,5, 10 cm³ de isopropanol, 1,048 cm³ de formaldehído y 1,23 cm³ (0,0111 moles) de N-metil-piperazina. La temperatura se eleva a +29°C.

25 Se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se evapora el disolvente y se toma de nuevo con cloroformo que se seca sobre MgSO₄. Se evapora el cloroformo y se disuelve el residuo de evaporación en éter a reflujo.

Se separan los insolubles y se evapora el éter.

Se obtiene un producto blanco.

Punto de fusión = 139°C.

Los ensayos farmacológicos efectuados sobre los compuestos de la invención demuestran que éstos son activos como antiagregantes plaquetarios.

5 La inhibición de la agregación plaquetaria se ha medido sobre plaquetas de conejo, in vitro, según el ensayo de Born y Cross, J. Physiol. 1963, 168-178; utilizándose ADP y colágeno como agentes agregantes.

10 En presencia de ADP, la concentración activa al 50% expresada en $\mu\text{g/ml}$ es de aproximadamente 400 para el compuesto de la invención estudiado a título de ejemplo. En presencia de colágeno, la concentración activa al 50% es de aproximadamente 135 $\mu\text{g/ml}$.

15 Los compuestos de la invención se pueden emplear para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

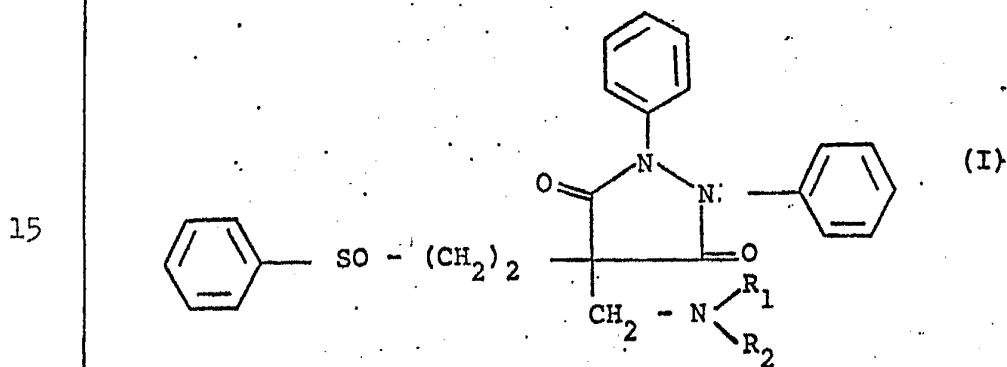
20 La invención comprende todas las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos (I) como principio activo, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración, principalmente por vía oral, pero también por vía endorrectal o parenteral.

070979

REIVINDICACIONES

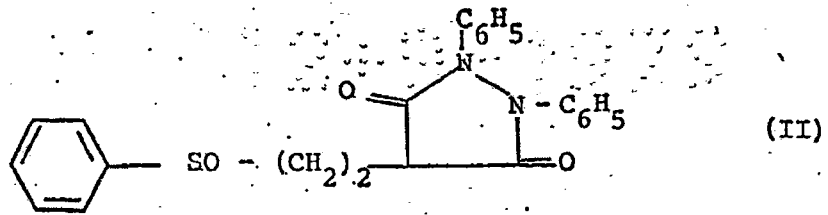
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

10 1a.- Un procedimiento de preparación de derivados de pirazolidin-diona que responden a la fórmula (I)



20 en la cual R_1 y R_2 representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono o bien NR_1R_2 forman juntos un heterociclo que puede contener o no otro heteroátomo que puede llevar en sí mismo un sustituyente, procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar

25 la pirazolidin-diona (II)



5

con formaldehido o su trímtero y una amina $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (III).

10

2a.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-DIONA".

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

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

Madrid, 12. SET. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



070979