



323030

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

a favor de LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avda. Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN DERIVADO HIDROSOLUBLE DE LA PIRAZOLIDINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina.

- Es sabido que la administración parenteral de
5. la n-butil-difenil-pirazolidinadiona, a los enfermos en los que tal vía está impuesta por cualquier motivo, tropieza con graves inconvenientes, especialmente la escasa solubilidad de la sal sódica, la fuerte alcalinidad de las soluciones, que de ordinario se han de mantener a pH
10. cercano a 10 y, como consecuencia de ello, resultan extre-

323030



- madamente dolorosas, habiéndose llegado a observar con frecuencia la aparición de necrosis en los tejidos que rodean el lugar de la inyección, cuando ésta es intramuscular, y la obliteración de las venas, cuando la vía es la intravenosa, Es muy frecuente que el fuerte y prolongado dolor que produce la inyección de tales líquidos sea mitigado subjetivamente mediante la adición a la solución fuertemente alcalina de alguna sustancia con propiedades anestésicas locales, en especial derivados del ácido para-amino-benzoico. Estas adiciones no están a su vez, exentas de peligros, dada la frecuencia con que aparecen reacciones secundarias e intolerancias a esta clase de sustancias.
- 5.
- 10.

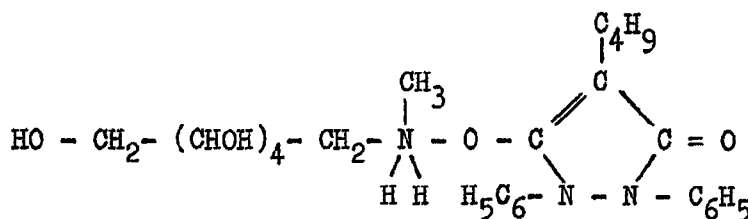
- La posibilidad de obtener algún derivado pirazolidínico soluble en agua en cualquier proporción, estable una vez disuelto y que se mantenga en este estado sin hidrolizarse, es decir sin necesidad de adicionarle un exceso de cualquier sustancia alcalina conducente a obtener un pH elevado, habría de ser favorablemente considerada por la clase médica en general y en particular por los especialistas en reumatología y traumatología, que muchas veces se ven precisados a utilizar productos antiinflamatorios activos en forma inyectable.
- 15.
- 20.

- Hemos descubierto ahora que, haciendo reaccionar en condiciones especiales ciertos derivados pirazolidínicos, y en particular la n-butil-difenil-pirazolidina con el metilamino-dioxiglucitol, se forma un nuevo compuesto, la 1,2-difenil-3-oxo-4-butil-5-oxi (metilamino-
- 25.



-1-dioxi D.glucitol) pirazolidina, cuya fórmula es la siguiente:

5.



10.

Esta sustancia es soluble en agua en cualquier proporción, resultado tales soluciones a un pH muy cercano a la neutralidad (7,4 para la solución al 10 por 100), muy estable y aptas para la inyección por cualquier vía sin necesidad de añadirles anestésico alguno ni sustancias estabilizadoras del pH.

15.

La toxicidad de la 1,2-difenil-3-oxo-4-butil-5-oxi (metilamino-1-dioxi- D.glucitol)-pirazolidina ha sido determinada en ratas. Cuando se da por vía oral, la DL₅₀ es de 700 mg/Kg, y en administración intraperitoneal es de 175 mg/kg. Como podrá observarse estas cifras se encuentran muy separadas de las dosis activas como antiflogístico.

20.

La actividad antiinflamatoria del producto ha sido valorada frente a diversos modelos de inflamación experimental provocada en la pata de la rata, por la inyección intradérmica y periarticular de diferentes agentes flogógenos. El grado de reacción inflamatoria en los distintos grupos de animales con o sin tratamiento se mide por la determinación de las modificaciones de volumen ex-

25.

323030



- perimentadas por la extremidad así tratada, mediante el pletismógrafo de Hillebrecht. Como es sabido, de entre todos los agentes irritantes empleados habitualmente, es el caolín el que provoca un tipo de inflamación, organizada y de curso relativamente lento, más parecida a la de las afecciones reumáticas de la especie humana.
5. Pues bien, en estas condiciones, a las 5 horas de la inyección del caolín, en un grupo de 10 ratas tratadas previamente con 25 mg/kg de 1,2-difenil-3-oxo-4-butil-5-oxi (metilamino-1-dioxi D.glucitol)-pirazolidina por vía intraperitoneal, se observa un aumento de volumen medio de la pata del 32 por 100, en comparación con un aumento del 66 por 100 observado en un grupo análogo de 10 animales sin tratamiento previo. A las 24 horas, los respectivos aumentos medios relativos de volumen son de 14 por 100 en el grupo de ratas tratadas y del 43 por 100 en los testigos, y a las 48 horas el aumento medio se ha reducido a un 6 por 100 en los animales previamente tratados con el nuevo producto, mientras sigue siendo del 32 por 100 en las ratas sin tratamiento. Por lo tanto, se demuestra que la administración intraperitoneal de una sola dosis de 25 mg/kg de 1,2-difenil-3-oxo-4-butil-5-oxi (metilamino-1-dioxi D.glucitol)-pirazolidina no sólo reduce la inflamación máxima provocada por el caolín en más del 50 por 100 sino que abrevia de manera muy notoria su curso.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

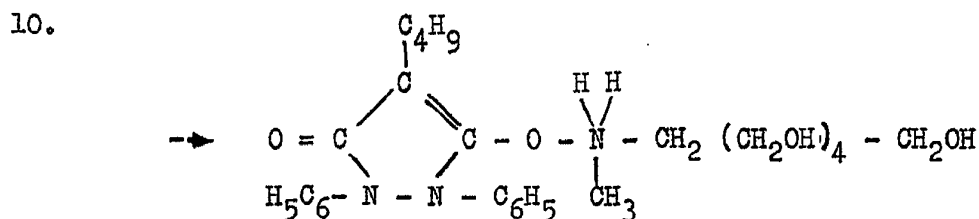
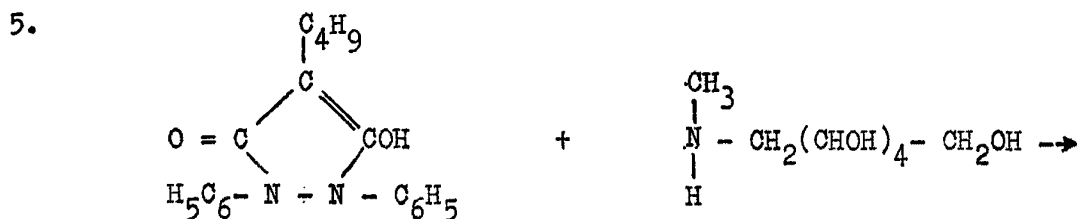
A continuación, a título de ilustración y no limitativo del objeto de la presente invención, se da el siguiente ejemplo de preparación de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina.

323030



E J E M P L O .-

La obtención de este compuesto puede ser representado de acuerdo con la siguiente formulación:



15. Esta operación se realiza de acuerdo con la técnica que sigue:

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocan 308 gramos de n-butil-difenil-pirazolidinadiona

20. recristalizada en alcohol de 80° con objeto de eliminar las materias resinosas que ordinariamente la acompañan, y se adicionan 1.000 ml. de 1,4-dioxano (punto de ebullición 101,5°C). Se pone en marcha el agitador y se calienta en baño de agua a unos 75°C hasta que la parte sólida se

25. haya disuelto.

Por el embudo de adición se va añadiendo, poco a poco y sin dejar de agitar, siempre a temperatura de 75-85°C, una solución previamente preparada de 195 gramos

323030



- de Metilamino-dioxi-D-glucitol en 500 ml. de etanol anhidro. La adición debe durar unas 3 horas y la temperatura se mantiene a unos 82°C con suave reflujo. Una vez terminada la adición se mantiene la agitación y el reflujo durante 2 horas y, finalmente se cambia la posición del refrigerante adaptándolo a la posición necesaria para destilar el contenido del matraz. En las proporciones indicadas, el 1-4-dioxano y el etanol forman un azeotrópico cuyo punto de ebullición es de 82°C, de manera que una gran parte del líquido destila a esta temperatura. Cuando la destilación cesa, se añaden otros 300 ml. de alcohol absoluto y se continúa la destilación suavemente hasta recuperar la mayor parte del líquido del matraz. Una nueva adición de alcohol de 200 ml. y la consiguiente destilación, elimina totalmente el 1,4-dioxano, quedando en el matraz una masa de Difenciloxobutil-oxi (metil-amino-dioxiglucitol) pirazolidina. Este producto se redisuelve en alcohol de 60°, se filtra la solución con algo de carbón activo y se concentra en vacío a baja temperatura. La cristalización no se produce de ordinario si no es al cabo de varios días, pero si el recipiente caliente se coloca en un dispositivo en que pueda hacerse el vacío, teniendo cuidado de evitar el desbordamiento de la espuma que se produce, el producto se hincha considerablemente, secándose de esta forma y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.
5. durante 2 horas y, finalmente se cambia la posición del refrigerante adaptándolo a la posición necesaria para destilar el contenido del matraz. En las proporciones indicadas, el 1-4-dioxano y el etanol forman un azeotrópico cuyo punto de ebullición es de 82°C, de manera que una gran parte del líquido destila a esta temperatura. Cuando la destilación cesa, se añaden otros 300 ml. de alcohol absoluto y se continúa la destilación suavemente hasta recuperar la mayor parte del líquido del matraz. Una nueva adición de alcohol de 200 ml. y la consiguiente destilación, elimina totalmente el 1,4-dioxano, quedando en el matraz una masa de Difenciloxobutil-oxi (metil-amino-dioxiglucitol) pirazolidina. Este producto se redisuelve en alcohol de 60°, se filtra la solución con algo de carbón activo y se concentra en vacío a baja temperatura. La cristalización no se produce de ordinario si no es al cabo de varios días, pero si el recipiente caliente se coloca en un dispositivo en que pueda hacerse el vacío, teniendo cuidado de evitar el desbordamiento de la espuma que se produce, el producto se hincha considerablemente, secándose de esta forma y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.
10. Cuando la destilación cesa, se añaden otros 300 ml. de alcohol absoluto y se continúa la destilación suavemente hasta recuperar la mayor parte del líquido del matraz. Una nueva adición de alcohol de 200 ml. y la consiguiente destilación, elimina totalmente el 1,4-dioxano, quedando en el matraz una masa de Difenciloxobutil-oxi (metil-amino-dioxiglucitol) pirazolidina. Este producto se redisuelve en alcohol de 60°, se filtra la solución con algo de carbón activo y se concentra en vacío a baja temperatura. La cristalización no se produce de ordinario si no es al cabo de varios días, pero si el recipiente caliente se coloca en un dispositivo en que pueda hacerse el vacío, teniendo cuidado de evitar el desbordamiento de la espuma que se produce, el producto se hincha considerablemente, secándose de esta forma y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.
15. totalmente el 1,4-dioxano, quedando en el matraz una masa de Difenciloxobutil-oxi (metil-amino-dioxiglucitol) pirazolidina. Este producto se redisuelve en alcohol de 60°, se filtra la solución con algo de carbón activo y se concentra en vacío a baja temperatura. La cristalización no se produce de ordinario si no es al cabo de varios días, pero si el recipiente caliente se coloca en un dispositivo en que pueda hacerse el vacío, teniendo cuidado de evitar el desbordamiento de la espuma que se produce, el producto se hincha considerablemente, secándose de esta forma y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.
20. se produce de ordinario si no es al cabo de varios días, pero si el recipiente caliente se coloca en un dispositivo en que pueda hacerse el vacío, teniendo cuidado de evitar el desbordamiento de la espuma que se produce, el producto se hincha considerablemente, secándose de esta forma y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.
25. y pudiéndose entonces pulverizar y recoger cómodamente.

Se obtienen unos 450 gramos de polvo de aspecto cristalino, muy soluble en agua y que funde a 76°C.

Serán independientes del alcance de la presente

323030



invención los detalles y características accesorias de los productos reaccionantes, así como el utillaje y maquinaria empleada y, en general, cuanto no altere el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

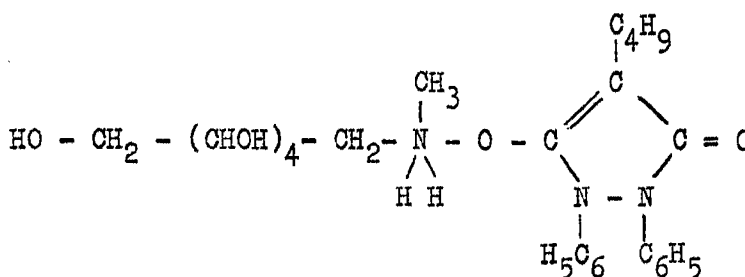
- . -

N O T A

5. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina, concretamente la 1,2-difenil-3-oxo-4-butil-5-oxi (metilamino-1-dioxi D.glucitol)pirazolidina, de fórmula:

10.



15.

caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar en condiciones de disolución controladas, derivados pirazolidínicos, y en particular la n-butil-difenil-pirazolidinadiona, con el metilamino-dioxiglucitol.

20.

2. Procedimiento para la obtención de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina, según la reivindi-

323030



cación anterior, caracterizado por el hecho de que la operación se realiza en el seno de dos disolventes orgánicos.

5. 3. Procedimiento para la obtención de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de separar ambos disolventes a temperatura no superior a 100°C.

4. Procedimiento para la obtención de un derivado hidrosoluble de la pirazolidina.

10. La presente memoria consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 4 de febrero de 1.966

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

p.a.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the 'p.a.' and extending across the company name.