

384735

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

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

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS PIRAZOLIDINICOS CON ACCION TERAPEUTICA", a favor de D. RAUL DE ROVIRALTA ROCAMORA, de nacionalidad española, domiciliado en BARCELONA, Avda. Dr. Andreu, nº 38, y del cual son inventores D. José M<sup>a</sup> Vallés Plana, D. Juan Quintana Señer y D. Antonio Martí Veciana, domiciliados en Barcelona, calle Alfonso XII, nº 67, calle Entenza, nº 44 y calle, Lauria, nº 80, respectivamente.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere particularmente a en procedimiento de obtención de compuestos con múltiple acción terapéutica (antirreumática, antiinflamatoria, analgésica, antipirética y miorelajante) especialmente de derivados pirazolidínicos (difenilbutazona, monofenilbutazona, p-hidroxifenilbutazona, cetobutazona, etc), por salificación de éstos con una base de también probado poder antiinflamato-

5.

384735



rio, antiprético, analgésico y miorrelejante, como la benzidamina u otra de cuya salificación resultan fármacos de gran utilidad terapéutica en diversos campos.

- La obtención de los compuestos se lleva a cabo mediante la preparación de una sal metálica del derivado pirazolidínico correspondiente, la cual se combina en medio acuoso, alcohólico, cetónico o mixto con el cation constituyente de una sal soluble de ácido mineral u orgánico con la base orgánica deseada (benzidamina u otra) y de cuya reacción resulte el cloruro, sulfato, citrato, tartrato, oxalato, etc. del metal previamente asociado al ión pirazolidínico. De este modo, el compuesto del derivado pirazolidínico con la base orgánica deseada, puede separarse de la sal metálica formada simultáneamente por métodos físicos (filtración, centrifugación, sedimentación) o bien cambiando la polaridad del medio, o bien por extracción con disolvente de menor polaridad (cloroformo, benceno, éter, etc.) y eliminación de éste por evaporación o sublimación a presión reducida.
5. A continuación se describe a modo de ejemplo, algunas de las técnicas operatorias para la realización del proceso, conducentes a la obtención del tipo de preparado objeto del invento y cuya protección se solicita, sin que las manipulaciones descritas en tales ejemplos puedan considerarse exhaustivas dentro del espíritu del mismo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 1

A 150 ml de agua destilada, mantenida en fuerte agitación, se añaden simultáneamente 61,67 gramos (0,2 moles) de difenilbutazona y 100 ml de solución de hidróxido

384735



5. sódico 2N (0,2 moles). Esta solución y la obtención al disolver 69'18 g (0,2 moles) de clorhidrato de benzidamina en 250 ml de agua, se hacen gotear lentamente y a la misma velocidad sobre 400 ml de agua destilada, mantenida con fuerte agitación mecánica.

Al terminar la adición, se deja en reposo la solución junto con el precipitado por espacio de 48 horas y a 0°C.

10. La fase líquida se decanta, y el residuo se tritura y lava con 1 litro de agua. El residuo, secado a 50°C y bajo un vacío de 10 mm de Hg, pesa unos 120 g (rendimiento 98-99 %). El fenilbutazonato de benzidamina resultante ( $C_{38}H_{43}N_5O_3$ ) es un sólido blanco, insoluble en agua y éter de petróleo, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, benceno y otros disolventes orgánicos, con una riqueza del 99 al 100 % y un punto de fusión de 107°C.

#### EJEMPLO II

20. 1,625 g (0'007 moles) de monofenilbutazona, se suspenden en 30 ml de agua, a la suspensión se añaden lentamente 70 ml de solución de hidróxido sódico 0'1N (0'007 moles) y se continúa la agitación hasta completa disolución.

25. 2,42 g (0'007 moles) de clorhidrato de benzidamina se disuelven en 100 ml de agua. Esta solución se deja gotear simultáneamente con la anterior sobre 50 ml de agua mantenida en agitación y terminada la adición el total se mantiene a 0°C por espacio de 24 horas. El sólido se separa del líquido sobrenadante, se lava con agua, y se seca a vacío de 10 mm de Hg y 40°C. Resultan unos 3'5 g de producto blanco con punto de fusión de 100-102°C, y que respon-

de a la fórmula empírica  $C_{32}H_{33}N_3O_2$

384 735



EJEMPLO III

5. Sobre 12'33 g (0'04 moles) de difenilbutazona, mantenidos en suspensión en 50 ml de agua destilada, y con fuerte agitación, se añaden exactamente medidos 40 ml de solución de hidróxido sódico 1N (0'04 moles). Sobre esta solución, se vierte, lentamente y manteniendo la agitación, una solución de 13,83 g (0'04 moles) de clorhidrato de benzidamina en 50 ml de agua.
10. El residuo se extrae con tres fracciones de cloroformo, empleando en total de 120 ml. Los extractos clorofórmicos reunidos, se lavan con 20 ml de agua, se desecan con sulfato sódico anhidro, se concentran bajo vacío y se deja el líquido en reposo hasta cristalización. El producto se pulveriza y se seca de nuevo a 40°C y bajo vacío de 10 mm de Hg
- 15.

EJEMPLO IV

20. Se disuelven 6'16 g (0'02 moles) de difenilbutazona en 50 ml de acetona y se mezclan con una solución de 6,91 g (0'02 moles) de clorhidrato de benzidamina en 40 ml de metanol. Sobre esta mezcla mantenida en fuerte agitación, se añaden exactamente medidos 10 ml de una solución metanólica de hidróxido sódico 2N (0'02 moles). Se deja en reposo al abrigo de la luz durante 12 horas y se filtra, se lava el residuo con 30 ml de acetona, y se elimina el disolvente a menos de 50° y a vacío de 15 mm de Hg hasta sequedad. El producto se pulveriza finamente y se seca nuevamente a vacío y a 40°C.
- 25.

EJEMPLO V

La suspensión acuosa de fenilbutazonato de benzida



na obtenida según I, II ó III se deja reposar, se separa de la fase acuosa, y se lava el residuo con agua y éste se disuelve en metanol, alcohol u acetona. La solución se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, y el disolvente se evapora a menos de 50°C bajo vacío de 15 mm de Hg. El residuo, pulverizado se seca nuevamente a 40°C.

EJEMPLO VI

10. Sobre la solución acuosa de fenilbutazonato sódico obtenido según I, II ó III se vierte una solución equimolecular de clorhidrato de benzidamina preparada en solución hidrometanólica, hidroetanólica o hidroacetónica. Se deja en reposo hasta que se separe por sedimentación el cloruro sódico formado y con la solución de fenilbutazonato de benzidamina se procede como se ha indicado en los ejemplos anteriores.

EJEMPLO VII

15. Los fenilbutazonato de benzidamina obtenida según I, II, III, IV, V, y VI se purifica por disolución en alcohol, metanol y acetona y reprecipitación con agua.

= . =

REIVINDICACIONES

20. Hecha la descripción del presente invento, se reivindican como nuevos y de propia invención los siguientes extremos:

25. 1.- Procedimiento de obtención de derivados pirazolidínicos con acción terapéutica, particularmente derivados pirazolidínicos acídicos de acción antirreumática (fenilbutazona, monofenilbutazona, p-hidroxifenilbutazona, cetobutazona, etc.) neutralizados con bases de también co-

*ME*



5. nocido poder antiinflamatorio, antipirético, analgésico y mio-  
relajante (benzidamina u otra), caracterizado por hacer reac-  
cionar la sal metálica formada en el mismo o fuera del medio  
de reacción con la sal de ácido mineral (clorhídrico, sulfúri-  
co, etc.) u orgánico (cítrico, oxálico, tártarico, etc.) de  
la base elegida de forma que la sal metálica de este anión  
(mineral u orgánico) quede en la solución del medio de reacció-  
ción e insolubilizado el compuesto pirazolidínico de la base  
elegida, operando en condiciones tales, como iluminación,  
10. temperatura y pH que no comprometan la estabilidad del compues-  
to resultante o sus constituyentes, pudiéndose del medio de  
reacción, ser entonces aislado el compuesto deseado separán-  
dolo de la sal metálica por medios físicos convencionales  
(filtración, centrifugación, decantación, etc), pudiéndose  
15. el compuesto deseado purificarse ulteriormente por disolución  
en soluciones alcohólicas, cetónicas, hidroalcohólicas o hi-  
drocetónicas y reprecipitación por cambio de medio, pudiendo  
purificarse igualmente por lavado con algún disolvente en el  
que la sal deseada sea poco o muy soluble, y respectivamente  
20. solubles o insolubles las impurezas.

- 2.- Procedimiento de obtención de derivados pira-  
zolidínicos con acción terapéutica, según la reivindicación,  
particularmente antirreumática, antiinflamatoria, analgésica,  
antipirética y mio-relajante, caracterizado por hacer reac-  
25. cionar en medio acuoso la sal metálica de derivados pirazoli-  
dínicos con la sal de ácido mineral u orgánico de la base,  
posterior extracción del compuesto deseado con algún o al-  
gunos disolventes inmiscibles en el medio acuoso (cloroformo,  
benceno, etc.) y posterior eliminación del disolvente o mez-

ME



cla de disolvente, por evaporación o bien destilación o sublimación a presión reducida.

- 5. 3.- Procedimiento de obtención de derivados pirazolidínicos con acción terapéutica, según reivindicación, particularmente antirreumática, antiinflamatoria, analgésica, antipirética y miorrelajante, caracterizado por hacer reaccionar el derivado pirazolidínico en solución alcohólica, cetónica o alcohólica-cetónica, con la sal de la base elegida, también en solución alcohólica, cetónica o alcohólica-cetónica, y adición a la solución mezcla de ambos anteriores, de solución alcohólica de una base alcalina seguida de separación de la sal alcalina del ácido mineral u orgánico previamente asociado a la base elegida por medios convencionales de separación física (filtración, centrifugación, etc.)
- 10. y posterior eliminación del disolvente por evaporación o bien destilación o sublimación a presión reducida y eventual recristalización del derivado butazolidínico por disolución en alcohol o mezcla hidroalcohólica, filtración y posterior eliminación del disolvente.

- 20. 4.- Procedimiento de obtención de derivados pirazolidínicos con acción terapéutica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 Octubre de 1970.

p.a. JAIME ISERN  
p.p.

*ME*

Firmado: JOSÉ F. NIETO