

20 ABR 1971



401952

memoria descriptiva

Int. Cl.ª: C07F

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Richardson - Merrell S.p.A.
- sociedad italiana -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

80131 Via Pietro Castellino 111
Napoles (Italia)

OBJETO

" Procedimiento para la preparación de las sales orgánicas e inorgánicas del ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil) pirazolidinil] -fenilfosfórico. "

INVENTORES

René Viterbo - francés -
Angelo Larizza y Giulio Cesare Perri, - italianos -

PRIORIDAD

solicitud patente italiana No. 49877A/71 del 21 de Abril de 1971.

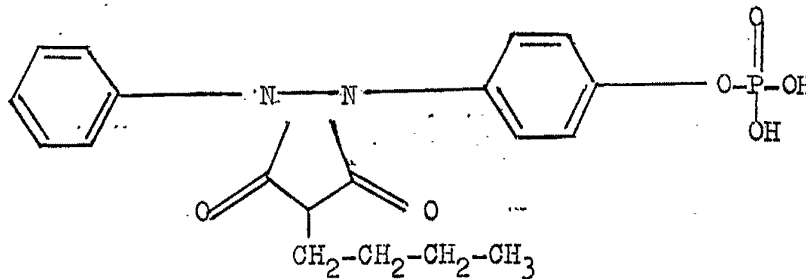


1

COMPENDIO DE LA EXPOSICION

Se incluyen en esta invención el ácido p-[2-(fenil-3,5-dioxi-4-nobutil)pirazolidinil]-fenilfosfórico de la fórmula:

5



10

y sus sales inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los compuestos tienen actividad antiflogística y antipirética.

15

COMPENDIO DE LA EXPOSICION

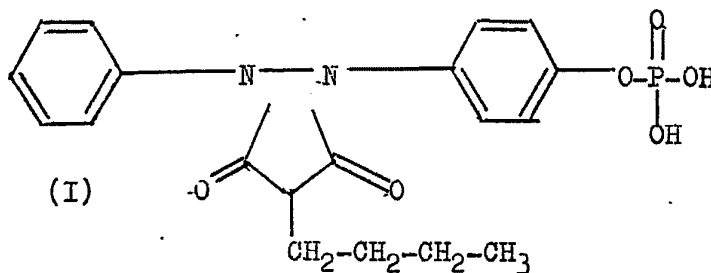
Esta invención se refiere al ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil]-fenilfosfórico, sus sales orgánicas e inorgánicas y al procedimiento para prepararlas.

20

DETALLES DE LA INVENCION

En particular, esta invención se refiere al ácido p-[2-(fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil]-fenilfosfórico de la fórmula (1).

25



30

401952



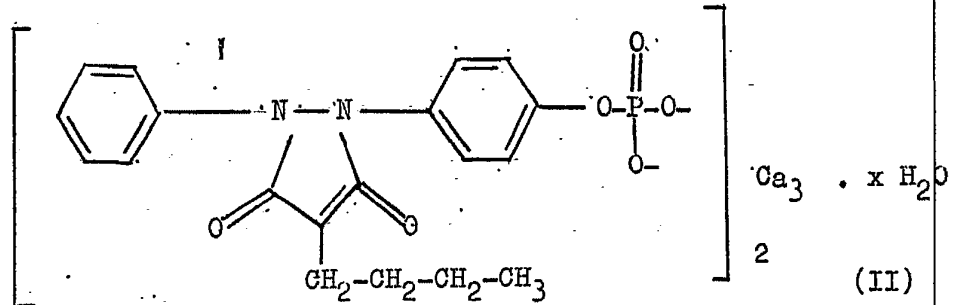
- 2.-

1

y al procedimiento para preparar el mismo. Esta invención se refiere también a las sales formadas por medio de este ácido y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente _ _
 5 aceptables. Entre las sales inorgánicas posibles se encuentran la sal de sodio, la sal de potasio y la sal de calcio, mientras que entre las orgánicas se incluyen aquellas sales formadas por sustancias básicas que tienen actividad farmacológica tales como alfa-p-fenetidino-N-n-propil-propionamida,
 10 da, aminopirina, etanolamina y dietanolamina.

Para hacer el estudio sistemático de la actividad farmacológica, se elegirá la sal de calcio de la fórmula (II).

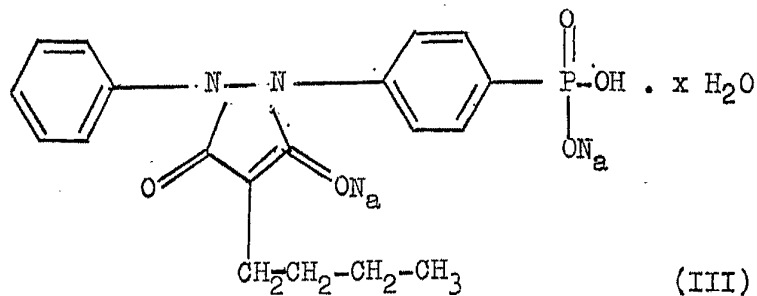
15



20

en la cual X es de 0 a 14 y la sal de sodio de la fórmula (III).

25



30

20 ABR 1972



401952

- 3.-

1 en la cual X es de 0 a 8 según se escoja. Son estables en solución acuosa o en amortiguadores con pH diferente.

De manera más particular, la sal de sodio, a la temperatura ambiente en un amortiguador con un pH de 8.8, no manifiesta 5 degradación al cabo de 20 horas; mientras que a 100°C. en una solución amortiguadora (pH 8.8), hay un 50% de degradación. La sal de sodio (III) se disuelve fácilmente en agua y en amortiguadores hasta un pH de 6.5 a 7 hasta una concentración de aproximadamente 500 mg/ml. Por esta razón se puede 10 administrar en forma intramuscular o intravenosa a altas concentraciones. Cuando se administran las sales de calcio (II) y de sodio (III) en forma oral, intramuscular, intravenosa o rectal, no se ha advertido intolerancia a la droga.

15 Además, las sales de esta invención no son absorbidas en el estómago, sino que pasan directamente al intestino en donde son absorbidas. En consecuencia, no tienen efecto irritante sobre las membranas mucosas gástricas como las causadas por otras drogas.

20 Los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar 4-n-butil-2- (p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidin-diona con cloruro de fosforilo disuelto en un disolvente aprótico como éter de etilo, benzol, toluol, xilol, tetrahidrofurano, éter de petróleo y otros disolventes estables 25 bajo las condiciones de reacción. Para neutralizar el ácido clorhídrico separado durante la reacción, se añade el solvente a una base orgánica o inorgánica que pueda formar sales con ácido clorhídrico. En el procedimiento de la invención se usa piridina anhidra, pero es también adecuado 30

401952



- 4.-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

usar trialquilamina, dialquilarilaminas, N'-alquilazocicloalcano, óxidos inorgánicos, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos.

La temperatura de reacción puede variar de 0°C. a 50°C. El producto de reacción es sometido a tratamiento de acuerdo con métodos bien conocidos de la química orgánica preparatoria. Se añade agua a la mezcla enfriada que después se seca y el residuo se neutraliza con MgO acuoso. La solución es desalada usando una resina de intercambio de iones, como por ejemplo "Amberlite I.R". 120, o se purifica por cromatografías sobre una resina como por ejemplo "Dowex" -1-CO₂.

El aislamiento de la sal de calcio ha resultado ser más ventajoso cuando se evita usar resinas. La mezcla de reacción se filtra estando fría y el precipitado se disuelve, a la temperatura ambiente, en agua que tenga un pH altamente alcalino que se haya obtenido añadiendo CaO y/o Ca(OH)₂. La solución obtenida de esta manera se concentra a un volumen pequeño y se añade a un disolvente miscible en agua como alcohol metílico, alcohol etílico, acetona u otro disolvente en el cual la sal sea insoluble. El precipitado obtenido es la sal de calcio de la fórmula (II) que puede purificarse adicionalmente disolviendo en agua y precipitando por la adición de alcohol metílico o etílico o de acetona. En general para obtener la sal analíticamente pura es suficiente repetir dos veces esta operación. La sal de calcio absorbe agua de cristalización. Al cabo de cinco días de exposición al aire



1 se aísla una sal con 14 moléculas de agua de cristalización.

Además, se aislaron sales con un número diferente de moléculas de agua y entre ellas una sal con 8 moléculas de agua de cristalización se eligió para las pruebas farmacológicas. La sal se obtuvo dejando el producto de reacción en contacto con el aire durante 7 horas, secando a 70°C. y al alto vacío.

La sal de calcio anhidra o en la forma hidratada se disuelve en de 50 a 100 volúmenes de agua destilada y la solución se vierte en una columna de resina de intercambio de iones como "Amberlite I.R". 120 o "Dowex" 50 W x2. El producto eluido se recoge cuando el pH es claramente ácido, de un pH entre 1 y 5. De esta solución obtenemos.

- 15 (1) El ácido libre concentrando la solución al vacío a una temperatura inferior a 45°C hasta un volumen igual a un décimo de la solución de partida y después se liofiliza;
- 20 (2) La sal de sodio añadiendo una solución de NaOH o de Na_2CO_3 o de NaHCO_3 para llegar a un pH de 7.8 a 8, y se concentra al vacío a una temperatura inferior a 45°C y después se liofiliza.
- 25 (3) La sal de adición con una base orgánica disuelta en un disolvente misible en agua como metanol, etanol acetona; la solución se concentra al vacío a una temperatura inferior a 45°C, el residuo se lava varias veces con un disolvente no misible en agua como éter etílico, benzol y se disuelve en una pequeña cantidad

401952

20



- 6.-

1 de acetona; dejando asentar a una temperatura de entre 0°C y 10°C se obtiene un precipitado que se purifica lavando varias veces con un disolvente no misible en agua.

5 La estructura química de los compuestos se confirma mediante los espectros infrarrojos y ultravioleta, por la correspondencia entre los valores calculados para los elementos y los valores encontrados por análisis químico y por los resultados de la hidrólisis enzimática que produce los compuestos de partida.

10 La sal de calcio octahidratada (II) y la sal de sodio (III) del ácido (1) se probaron farmacológicamente para valorar la toxicidad aguda, la actividad antiflogística y antipirética. Durante esas pruebas no se observaron fenómenos de intolerancia de las dos drogas. En la prueba de toxicidad aguda la substancia se administró a dosis diferentes, espaciadas en escala logarítmica, en grupos de 5 animales cada dosis. Se observó la mortalidad durante 8 días y se calculó la DL₅₀ de conformidad al método de Spearman-Kärber (referencia: Finney, D.J.; "Statistical Method in Biological Assay", 2ª. edición, Londres (1964) página 524).

25 TOXICIDAD

T a b l a I

Compuesto	DL ₅₀ Mg/kg (LF, P = 0.05)				
	ratones		ratas		
	os	i.v	os	i.v	i.m
Sal de Ca. 8H ₂ O	1,117 (943-1.226)	--	--	--	--
Sal de sodio	401 (311-517)	170 (155-186)	782 (669-924)	205 (134-316)	213 (172-263)

30

401952

20



- 7. -

1 Se investigó la actividad antiflogística usando las pruebas siguientes:

- (1) Edema de Carragenina-Winter C.A. et coll.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 111, 544 (1962)
- 5 (2) Ascita de Formalina - Wilhelmi G. - Schwz. Med. Wshr. 88, 185 (1953)
- (3) Bolsa de granuloma - Selye H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 328 (1953)

10 En la tabla 2 se registran los datos referentes a la sal de calcio octahidratada.

T a b l a II

Edema Carrageenina (rata)

Dosis, mg/kg/os	Porcentaje de reducción del edema
78	- 11.9
156	- 18.41
312	- 21.85

20 En las tablas 3 y 8 se resumen los resultados referentes a la sal de sodio.

T a b l a III

Edema de Carrageenina en ratas normales.

Dosis en mg/kg	Porcentaje de inhibición en tiempos diferentes			Nº. de animales
	3 horas	4 horas $\frac{1}{2}$	6 horas	
50	-16.47	+ 0.2	- 5.02	10
25	-34.23	- 22.91	- 33.22	10
12.5	-33.05	-25.70	- 35.04	10

30

401952

20 ABR 1972

- 8.-

1

T a b l a IV

Edema de Carrageenina en ratas adrenalectomizadas.

5

Dosis en mg/ kg.	Porcentaje de inhibición en tiempos diferentes			Nº. de animales
	3 horas	4 horas $\frac{1}{2}$	6 horas	
50	-40.45	-29.38	-24.29	10
25	-31.54	- 8.09	- 13.77	10
12.5	-21.03	- 1.62	- 7.75	10

10

T a b l a V

Ascitas de Formalina en ratas normales

15

Dosis en mg/ kg.	Porcentaje de inhibición en después de 4 horas		Número de animales
	4 horas	8 horas	
50	-48.22	-27.77	5 + 5
25	-23.40	-18.33	5 + 5
12.5	- 7.80	-12.77	5 + 5

20

T a b l a VI

Ascitas de Formalina en ratas adrenalectomizadas.

25

Dosis en mg/ kg	Porcentaje de inhi- bición a las 4 horas	Porcentaje de inhibición a las 8 horas	Nº. de animales
50	-44.64	-10.63	5 + 5
25	-27.97	-29.78	5 + 5
12.5	-12.50	-26.24	5 + 5

30

401952

20 ABR 1972

- 9.-

1

T a b l a VII

Bolsa de granuloma en ratas normales

5

Dosis en mg/kg	Porcentaje de inhibición de exudado	Porcentaje de inhibición de peso de/bolsa la	Nº. de animales
50	-32.59	-30.82	5
25	- 5.88	-25.04	5
12.5	+11.76	-15.89	5

10

T a b l a VIII

Bolsa de granuloma en ratas adrenalectomizadas

15

Dosis en mg/kg.	Porcentaje de inhibición de exudado	Porcentaje de inhibición del peso de la bolsa	Nº. de animales
50	-53.24	-30.91	5
25	-10.38	-20.77	5
12.5	-27.27	- 6.6	5

20

Se comprobó la actividad antipirética con la sal de fosfato cálcico octahidratado y los resultados se registran en la tabla 9.

T a b l a IX

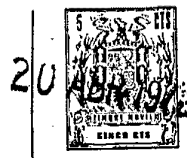
Antipiresis - rata - os.

25

Dosis en mg/kg	Reducción de la temperatura
78	- 2.59
156	- 3.77
312	- 4.89

30

401952



-10.-

1

En la tabla 10 se indican los resultados de la prueba de antipiresis en las ratas para la sal sódica después de haber inducido temperatura producida por levadura.

5

T a b l a X

10

Dosis en mg/kg	Al cabo de 1 hora	Al cabo de 2 horas	Al cabo de 4 horas	Nº. de animales
Testigos	+ 0.14	+ 0.10	+ 0.54	5
50	+ 1.40	- 0.66	- 0.24	5
25	- 0.62	- 0.34	+ 0.20	5
12.5	- 0.24	+ 0.22	+ 0.68	5

15

El fosfato objeto de esta invención en la forma de ácido libre, o como la sal de sodio o de calcio, o como sales de adición con compuestos orgánicos, se puede administrar por separado o asociado con otras sustancias que tengan actividad terapéutica, en forma oral, intramuscular, intravenosa o rectal a una dosis de entre 50 y 2000 mg/kg al día.

20

Para la administración oral, se pueden preparar tabletas de conformidad a la composición siguiente:

25

Sal de calcio (II)	50 mg.
Lactosa	250 mg.
Almidón de maíz	60 mg.
"Avicel" (celulosa microcristalina)	30 mg.
Mg de Stearato	10 mg.
Total	<u>400 mg.</u>

30

401952



- 11.-

1 Sal de calcio (III) 150 mg.
Lactosa 250 mg.
Almidón de maíz 60 mg.
5 "Avicel" (celulosa micro-
cristalina) 30 mg.
Mg. de stearato 10 mg.
Total 500 mg.
Fosfato de alfa-p- fene-
tidino N-n-propilpropio-
namida (I) 50 mg.
10 Lactosa 200 mg.
Almidón de maíz 60 mg.
"Avicel" (celulosa micro-
cristalina) 30 mg.
Mg. de stearato 10 mg.
15 Total 350. mg.
Para supositorios
Sal Bisódica (III) 50 mg.
Excipiente graso sufi-
ciente para 1.5 g.
20 Sal bisódica, excipiente 200 mg.
graso para 2.0 g.
Mientras que para jeringas intramusculares o
intravenosas
Sal bisódica (III) liofilizada 50 mg.
Agua destilada o solución
25 fisiológica. 1 ml.
Los ejemplos siguientes son una ilustración de la invención
y no limitan la misma.
EJEMPLO 1
30 Sal cálcica de fosfato de p- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi

401952



20 APR 1972

- 12.-

1 -4-n-butyl)-pirazolidinil⁷fenilo.

5 Se colocaron 10 g. (0.066 moles) de cloruro de fosforilo acabado de destilar y 350 ml de éter etílico en un matraz de 3 cuellos. Se disolvieron 20 g. (0.062 moles) de 4-butyl-2-(p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidindiona y 20 ml de piridina anhidra en 250 ml de éter anhidro y se añadieron lentamente a la solución con agitación a la temperatura ambiente. El precipitado formado fué filtrado, lavado con éter etílico y después secado al vacío;
10 Rendimiento 40 g.

15 El sólido, lavado con agua, se suspendió en 1800 ml de solución de hidróxido de calcio saturada; después de haber disuelto la substancia, se añadió óxido de calcio hasta que la solución tuvo un pH de 12 y luego se filtró. La solución etérea obtenida lavando el precipitado evaporado dió un residuo oleoso que se sometió a tratamiento con una solución saturada de hidróxido de calcio y después con óxido de calcio para llegar a un pH de 12 y luego se filtró.
20 Las dos soluciones acuosas recogidas se concentraron al vacío y a 35°C, hasta un volumen final de 300 ml. Añadiendo 300 ml de etanol, esta solución dió un precipitado que se lavó con alcohol etílico y éter etílico. Rendimiento 18.5 g.

25 El precipitado se suspendió en 500 ml de agua y se mantuvo con agitación durante 2 horas. Se filtró, el residuo insoluble se descartó mientras que la solución (pH de 12.1) se concentró al vacío y a 35°C hasta un volumen de 250 ml. Se añadieron 300 ml de alcohol etílico a la solución. El residuo insoluble se filtró, se lavó con una
30

401952

20



- 13.-

1 solución hidro-alcohólica (1: 2) y después con etanol y por último con éter de etilo. El producto obtenido (10.8 g) se purificó adicionalmente extractando con 300 ml. de agua.

5 El residuo insoluble se descartó a la solución acuosa (pH de 9,3) se concentró a 130 ml. añadiendo 150 ml. de etanol, se obtuvo un precipitado que se lavó con una solución hidro-alcohólica (1: 2), después con alcohol etílico, después con éter etílico y luego se secó al vacío. Rendimiento: 6.6 g. de la sal de calcio de fosfato de p[$\sqrt{\text{---}}$]-2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil/fenilo:

15 La sal de calcio dejada en contacto con el aire absorbe agua de cristalización; después de 7 horas se obtiene una sal con 8 H₂O que se seca al vacío y a 70°C. Al cabo de 5 días las moléculas de agua son 14.

(a) Análisis elemental: (muestra secada al alto vacío y a 70°C).

Calculado para C₃₈H₃₆N₄O₁₂Ca₃P₂ 8 H₂O

	42.77 %C	4.87 %C	5.25 %N	5.81 %P	11.27 %Ca
Encontrado	42.57	5.15	5.24	5.80	11.41

- H₂O 13.5 (K.f.)

- U.V.

λ max = 135 m μ ϵ = 31.300 (pH 1; en HCl 0.1 N)

λ max = 262 m μ ϵ = 39.800 (pH 8.8; amortiguador boratado + HCl 0.1 N).

25 -I.R. (K Br) : 1620; 1310; 1240; 1010 cm⁻¹

- Electroforésis: papel de Munketell N^o. 20 -amortiguador de acetato, pH de 5.2

30

401952

20



- 14.-

1

Solo un punto emigra hacia el ánodo visible a U. V.

(b) Calculado para $C_{38}H_{36}N_4O_{12}Ca_3P_2 \cdot 14 H_2O$

	38.81% C	5.49 %H	4.76 %N	10.20 %Ca	5.60 %P
Encontrado	38.67	5.86	4.43	10.52	5.60

5

$\lambda_{max} = 235 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 30,800$ (pH 1: HCl 0.1 N) -U.V.

$\lambda_{max} = 262 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 40,500$ (pH 8.8)

- I.R. (K Br) : 1620; 1310; 1240; 1010 cm^{-1}

10

Hidrólisis enzimática de la sal de calcio de fosfato de p- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil/
fenil fosfato

15

Se disolvieron 29.43 mg de la sal de calcio de fosfato de 4-butyl-2-(p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidindiona . 8 H_2O en 100 ml de amortiguador de citrato, a un pH de 4.8 y se añadieron a una solución de 80 mg de fosfatasa acidulada (Mann Research Laboratories) disuelta en 20 ml de H_2O destilada. La mezcla se dejó a la temperatura ambiente durante 45 minutos; la hidrólisis se reguló mientras se determinaba el fósforo inorgánico que se separó. La solución se extractó con cloroformo que se lavó con agua hasta la neutralización. Se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se descartó al vacío. El residuo fué de p-hidroxifenilbutazona.

20

U.V. $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 21,300$

25

I.R. Espectro similares a los espectros I.R. de una muestra de 4-butyl-2-(p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidindiona.

EJEMPLO 2

Acido de fosfato de p- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil/fenil.

30



1
5
10
15
20

Se disolvieron 12 g de fosfato cálcico de p-(2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil)-fenilo en 600 ml de agua y la mezcla se filtró. La solución se limpió en una columna de Dowex 50W x 2 H⁺ (50 + 100 mallas) (5.5) cm de diámetro, 30 cm de altura) y se eluyó con agua destilada. La solución eluida que tuvo un pH inferior a 4 se recogió. Se recogieron 1200 ml de solución que se concentraron al vacío a una temperatura inferior a 40°C y a un volumen de 60 ml. Esta solución filtrada fué liofilizada. Rendimiento: 3.2 g. (80%) del ácido de fosfato de p-(2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil) fenil.

Calculado para C₁₉H₂₁N₂O₆P

Encontrado:	56,44 %C	5,23 %H	6.92 %N	6.67 %P
	55.55	5.59	7.00	7.15

U.V. en HCl 0.1 N:

λ max = 235 m/ μ ϵ = 15,100

en amortiguador de un pH de 8.8

λ max = 260 m/ μ ϵ = 19,450

20 EJEMPLO 3

Sal bisódica de fosfato de p-(2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil)-fenilo.

25
30

Se disolvieron 12 g de fosfato cálcico de p-(2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil)-fenilo en 600 ml de agua y se filtraron. La solución se vertió en una columna de "Dowex" 50 W x 2 H⁺ (50 + 100 mallas) (3.5 cm de diámetro, 30 cm de altura) y se eluyó con agua destilada. La solución eluida de un pH inferior a 4 se recogió. Se recogieron 1200 ml de solución y, añadiendo NaOH N, su pH lle-

401952

20



- 16.-

1 gó a 6.8-7 con NaOH N. La solución se concentró al vacío y
a una temperatura inferior a 40°C hasta formar un volumen
de 60 ml. Esta solución se filtró y se liofilizó. Hendi-
5 miento 3,3 g de la sal bisódica de fosfato de p- $\overline{2}$ -(1-fenil-
3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil-fenilo.

Calculado para $C_{19}H_{19}N_2O_6PNa_2 \cdot 4 H_2O$

43.48%C 5.22%H 5.38%N 5.95%P

Encontrado

43.43 4.92 5.55 5.65

10 $H_2O = 14.8\%$ (Calculado, 13,9%)

EJEMPLO 4

Fosfato de p- $\overline{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pi-
razolidinil-fenilo de alfa-p-fenetidino-N-n-propil-propio-
15 namida.

Se cromatografiaron 9,5 g de la sal de calcio de
fosfato de p- $\overline{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil-
fenilo en "Dowex" 50 x 2 forma H^+ eluyendo con agua. Se re-
cogieron 1000 ml de la solución de un pH inferior a 4. La
mezcla eluida se mezcló con una solución etanólica de alfa-
20 p-fenetidino-N-n-propil-propionamida (8.04 g) y la solución
obtenida se evaporó a la sequedad a presión reducida y a
40°C. El residuo gomoso obtenido se lavó 3 veces con 60 cc.
de éter etílico cada vez. El residuo se diluyó después en
70 ml de acetona y la solución se dejó en el refrigerador.
25 El producto cristalizado se lavó con éter etílico. Después
de secar al alto vacío se obtuvieron 8.5 g de fosfato de
 $\overline{2}$ -(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil-fenilo de
alfa-p-fenetidino-N-n-propil-propionamida. P.f. 93-101°C

30

401952

20 ABR 1972

- 17.-

1 Calculado para $C_{33}H_{43}N_4O_8P$ 60.54%C 6.62%H 8.57;N
Encontrado 60.26 6.64 8.40
U.V. λ max = 240 m μ ϵ = 30.600

5

N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10 1.- Procedimiento para la preparación de las sales inorgánicas u orgánicas del ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil]-fenilfosfórico, caracterizado porque se hace reaccionar a entre 0 y 50°C 4-butil-2-(p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidindiona con cloruro de fosforilo disuelto en un disolvente aprótico en presencia de una base orgánica o inorgánica, se enfría la mezcla obtenida, se añade agua y concentra la mezcla, se neutraliza el residuo con MgO acuoso y se desala la solución con una resina de intercambio de iones y se purifica por cromatografía.

20 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es éter etílico, benzol, toluol, xilol, tetrahidrofurano o éter de petróleo.

25 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la base orgánica es piridina anhidra, una tetraquilamina, dialquilarilamina o N-alquilazociclocano.

30 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la base inorgánica es un carbonato o bicarbonato de un hidróxido alcalino o alcalino térreo.

401952

20



- 18.-

1 5.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de la sal cálcica del ácido p-2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil-7-fenilfosfórico, (fórmula II) se hace reaccionar
5 en caliente 4-n-butil-2-(p-hidroxifenil)-1-fenil-3,5-pirazolidindiona con cloruro de fosforilo disuelto en un disolvente aprótico en presencia de una base orgánica o inorgánica, se filtra la mezcla de reacción cuando se encuentra fría y se disuelve el precipitado en agua a un pH altamente alcalino
10 añadiendo Ca(OH)_2 y/o CaO , y después se concentra; se separa la sal de calcio añadiendo un disolvente miscible en agua y purificando adicionalmente disolviendo de nuevo en agua y precipitando de nuevo con alcohol metílico, alcohol etílico o acetona. |

15 6.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente aprótico es éter de etilo, benzol, toluol, xilol, tetrahidrofurano o éter de petróleo.

20 7.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque la base orgánica es piridina anhidra, tetralquilamina, dialquilarilamina o N-alquilazocicloalcano.

25 8.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación del ácido p-2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil)-pirazolidinil-7-fenilfosfórico (fórmula I) se hace disolver la sal de calcio en de
30 50 a 100 volúmenes de agua destilada, se vierte esta solución en una columna de resina de intercambio de aniones y se recoge el eludido a un pH de 1 a 5, se concentra esta solución al vacío a una temperatura inferior a 45°C hasta 1/10 del

401952

20



- 19.-

1 volúmen de partida de la solución y después se liofiliza.

9.- Procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado porque las resinas de intercambio de aniones son "Amberlite I.R." 120 ó "Dowex" 50 Wx2.

5 10.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de la sal de sodio del ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil]-fenilfosfórico, el eluido obtenido se ajusta a un pH de 7.8 a 8 añadiendo NaOH, N, Na₂CO₃N ó NaHCO₃N, se concentra la solución al vacío a una temperatura inferior a 45°C y se liofiliza.

10 11.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de una sal de adición formada por una base orgánica y el ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil]-fenilfosfórico, se añade el eluido obtenido a una base orgánica disuelta, en un disolvente miscible en agua, se concentra al vacío a una temperatura inferior a 45°C, se lava el residuo obtenido varias veces con un disolvente no miscible en agua y se disuelve en acetona, permitiendo que la solución se asiente a una temperatura de entre 0 y 10°C, se separa el precipitado y se purifica lavando varias veces con un disolvente no miscible en agua.

15 20 25 12.- Procedimiento, según la reivindicación 11, caracterizado porque para la preparación del fosfato de p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butyl)-pirazolidinil]-fenilo de una alfa-p-fenetidino-N-n-propil-propionamida, la mencionada base orgánica es alfa-p-fenetidino-N-n-propil-propionamida en una solución etanólica.

30

401952

20



- 20.-

1 18.- "Procedimiento para la preparación de las sales orgánicas e inorgánicas del ácido p-[2-(1-fenil-3,5-dioxi-4-n-butil) pirazolidinil]-7-fenilfosfórico".

5 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veinte hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de abril de 1972.

10 CARLOS ROEB
P. P.

Fdo.: Pedro Holmerson

15

20

25

30