

3416bis
23.007DB/JB.
EX-BE



403962

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus te
rritorios y plazas de soberanía, a favor de:

SOCIETE D'ETUDES ET DE REALISATIONS SCIENTIFIQUES
en abrégé "S.E.R.E.S.C.I." S.p.r.l.

sociedad belga de responsabilidad limitada, domi
ciliada en Avenue Jean Jaurès, 46, 1030 Bruselas,
Bélgica, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
DERIVADO DE UNA PIRAZOLIDINA SUBSTITUIDA"

= = = = =

Inventor: Camille Beaudet

Prioridad: Solicitud de patente en Gran Bretaña
nº 19.881/71 de fecha 10 Junio 1971.

403962



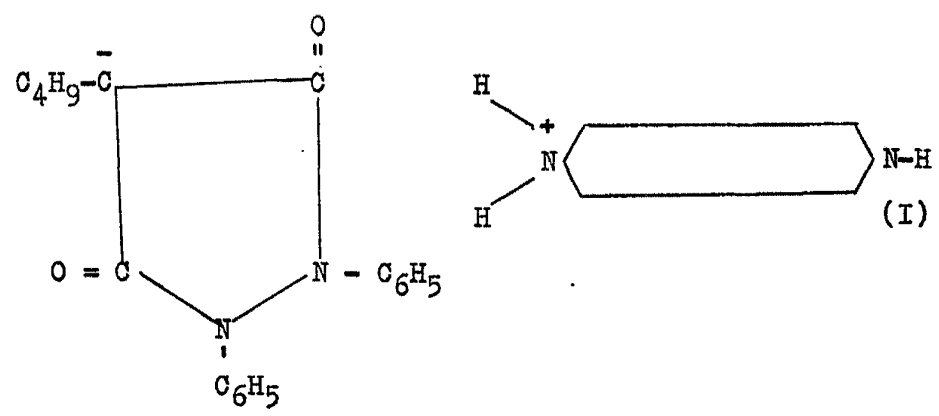
In. Cl. 2. 403962

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se relaciona con un procedimiento para la preparaci3n de un derivado de una pirazolidina sustituida, es decir la sal equimolecular de la piperazina y de difeni-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina correspondiendo a la f3rmula siguiente:

5.



10.

Segun un procedimiento conocido para la preparaci3n de dicha sal, se disuelve la piperazina anhidra en acetona, derramándose la soluci3n así obtenida en una soluci3n del derivado de pirazolidina igualmente en acetona, derramándose a su vez la mezcla así obtenida en hexano, en que se precipita dicha sal, siendo finalmente separado dicho precipitado por filtraci3n y secado. - - - - -

15.

Segun un modo particular de realizaci3n de dicho procedimiento conocido, 17,4 g de piperazina anhidra (0,2

403962



mol; exceso de 100 %) son disueltos en 550 ml de acetona y la solución así obtenida se derrama en una solución de 30,8 g (0,1 mol) del derivado de pirazolidina en 550 ml de acetona, siendo la mezcla así obtenida derramada en 1.100 ml de hexano. Se obtienen así 32 g de la sal que se desea obtener.-

5.

El rendimiento en la sal deseada, con utilización del procedimiento conocido, es de 80-82 % aproximadamente. -

Se descubrió que se podía obtener la sal equimolecular de piperazina y de difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina con rendimiento mucho mejor y de manera más económica haciéndose elección de un solvente único, dentro del cual son solubles los reactivos iniciales mientras que no lo es la sal que se desea obtener. - - - - -

10.

En conformidad con el presente invento, se disuelven separadamente la piperazina anhidra, con preferencia en exceso, y la difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina en el mismo solvente orgánico elegido entre cetonas, éteres, ésteres e hidrocarburos clorados alifáticos correspondiendo a la fórmula general siguiente:

15.



en la cual x es 1, 2 o 3, y = 0 a 6 incluido; y z = 1 a 6 incluido, siendo las soluciones obtenidas mezcladas entre sí bajo agitación con una temperatura de aproximadamente 20-35° C o a la temperatura de ebullición del solvente durante 15 minutos aproximadamente, añadiéndose en este momento algunos

20.

403962



cristales de siembra y siendo mezclada la mezola bajo agitación hasta que se obtenga un precipitado de la sal que desea obtener, siendo finalmente dicho precipitado separado por filtración, lavado y secado. - - - - -

5. Entre los solventes de fórmula general II, se utiliza con preferencia la acetona, el dioxano, el tetrahydrofurano, el acetato de etilo, el cloroformo (CHCl_3), el tetracloruro de carbono (CCl_4), el diclorometano-dicloro-1,1-etano ($\text{CH}_3\text{-CHCl}_2$) y el dicloro-1,2-etano ($\text{CH}_2\text{Cl-CH}_2\text{Cl}$). - - - - -

10. El precipitado de la sal que se desea obtener es lavado con preferencia por medio de hexano o éter de petróleo ligero, y después es secado a temperatura ambiente o bajo una temperatura de 50°C aproximadamente. - - - - -

15. De conformidad con una característica del presente invento, se utiliza un exceso de piperazina, con preferencia un exceso de 5 a 20 % relativamente a la cantidad estequiométrica. - - - - -

20. Dicho exceso de piperazina, siempre disuelto en el solvente utilizado, puede ser recuperado en el filtrado que resulta de la filtración del precipitado de la sal que se desea obtener. - - - - -

25. Después de haberse concentrado dicho filtrado por eliminación del exceso de solvente (que se puede utilizar para la disolución de una cantidad fresca de derivado de piperazolidina), se añade una cantidad adecuada de piperazina al

403962



filtrado concentrado de manera que se obtenga otra vez una solución de piperazina dentro del solvente, siendo dicha solución mezclada con una solución del derivado de piperazolidina dentro del mismo solvente para la preparación de otra

5. cantidad de la sal que se desea obtener. - - - - -

De conformidad con otra característica del presente invento, se recupera el solvente utilizado para la preparación de una cierta cantidad de la sal deseada por filtración del precipitado de dicha sal y se utiliza otra vez parcialmente para la disolución de una fracción nueva de piperazina así como de una fracción nueva del derivado de la piperazolidina, de manera que se pueda preparar una cantidad siguiente de dicha sal. - - - - -

10.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustrarán mejor el procedimiento según el presente invento. - - - - -

15.

EJEMPLO 1

Se añade una solución de 30,8 g (0,1 m.) de difenil-1,2-butyl-4-dioxo-3,5-pirazolidina en 500 ml de dicloro-1,2-etano a una solución de 17,4 g (0,2 m.) (exceso de 100 %) de piperazina anhidra en 300 ml de dicloro-1,2-etano. Después de un mezclado bajo agitación durante 15 minutos, se añade 1 g de cristales de siembra de una sal oxidada, prosiguiéndose la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separan los cristales por filtración, son

20.

403962



lavados con hexano y secados bajo temperatura ambiente. Se obtiene así 38,6 g de la sal deseada, cuya temperatura de fusión es de 137-138°C (rendimiento : 98 %). - - - - -

Análisis: Piperazina: 21,8 - 21,9 % (teoría: 21,83 %)

- 5. Derivado de pirazolidina: 78,1 - 78,2 %
(teoría: 78,17 %).

- 10. El filtrado que contenga 8,7 g de piperazina, disueltos en aproximadamente 800 ml de dicloro-1,2-etano, es concentrado de manera que se obtenga una solución de piperazina en 300 ml de dicloro-1,2 etano. Se añade 8,7 g de piperazina a dicho filtrado concentrado. - - - - -

De otra parte, se disuelven 30,8 g del derivado de pirazolidina en los 500 ml dicloro-1,2-etano recuperados durante la concentración del arriba mencionado filtrado. - - -

- 15. Las soluciones de los dos reactivos nuevamente obtenidas son después mezcladas y tratadas como antes descrito, de manera que se obtenga una nueva cantidad de la sal deseada. - - - - -

EJEMPLO 2

- 20. Se añade una solución de difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina (381,5 g) en dioxano (1,9 l) a una solución de piperazina anhidra (115 g) en dioxano (1,9 l). Se somete la mezcla durante 15 minutos a un mezclado bajo agitación y es sembrada con 1 g del producto deseado. Se continua la agi-

403962



tación durante 2 horas. Se recuperan los cristales finos por filtración, son lavados por medio de 300 ml de éter de petróleo ligero, después secados bajo temperatura ambiente. Se obtienen así 465 g de sal bajo forma de compuesto puro (rendimiento: 94 %). - - - - -

5.

Temperatura de fusión: 136 - 137°C

Piperazina: 21,8 % (calc. 21,83 %).

EJEMPLO 3

10. Se añade una solución de difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina (308 g) en acetona (300 ml) a una solución en ebullición de piperazina (107,5 g) en acetona (500 ml). Se concentra la mezcla hasta 700 ml, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se efectúa la siembra con 1 g del producto que se desea obtener. Se enfría la mezcla hasta la temperatura de -15°C y es sometida a agitación durante 2 horas.-

15.

Se recuperan los cristales en un filtro, después son lavados por medio de 250 ml de acetona y secados a temperatura ambiente. Se obtienen así 373 g de la sal deseada pura (Rendimiento: 95 %). - - - - -

20.

El procedimiento según el presente invento presentaría varias ventajas importantes en comparación con los procedimientos conocidos antes descritos: - - - - -

1) Se utiliza un solvente único dentro del cual son solubles los reactivos, mientras que no lo es la sal que se desea ob-

403962



tener; - - - - -

2) El rendimiento en sal deseada (más de 90 %) es mucho mejor que el rendimiento que se obtiene con los procedimientos conocidos (80-82 %); - - - - -

5. 3) La instalación que se necesita para la realización del procedimiento según el presente invento solamente incluye dos depósitos, mientras que se necesitan tres depósitos para el procedimiento conocido; - - - - -

10. 4) El exceso de piperazina que va utilizado en el procedimiento según el presente invento puede ser recuperado y nuevamente utilizado para la preparación de otras cantidades del compuesto que se desea obtener; - - - - -

15. 5) El solvente único que se utiliza en el procedimiento según el presente invento puede ser recuperado y utilizado nuevamente para la preparación de otras cantidades del producto que se desea obtener. - - - - -

20. La sal correspondiendo a la fórmula I es un producto farmacéutico que presenta ventajas inesperadas y substanciales en comparación de la difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina. Experiencias in vivo, efectuadas con animales y seres humanos demostraron que la sal correspondiendo a la fórmula I es substancialmente menos tóxica que la difenil-1,2-butil-4-dioxo-3,5-pirazolidina, mientras que la tolerancia de dicha sal es substancialmente mejor. Además de eso,
25. mientras que la administración de difenil-1,2-butil-4-dioxo-

403962



-3,5-pirazolidina a seres humanos causa una disminución de la excreción de electrolitos, se descubrió que dicha excreción permanece normal cuando se administra la sal correspondiendo a la fórmula I. En consecuencia, se puede administrar la sal durante un período más extenso y con dosis más importantes sin tener necesidad de imponer al paciente una dieta exenta de o pobre en sal. - - - - -

5.

También se descubrió que la sal correspondiendo a la fórmula I actúa mucho más rápidamente que la base pirazolidina administrada sola. - - - - -

10.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

15. 1º) - Procedimiento para la preparación de un derivado de una pirazolidina substituída y, más particularmente, para la preparación de la sal equimolecular de la piperazina y de la difenil-1,2-butyl-4-dioxo-3,5-pirazolidina, caracterizado por el hecho de disolver separadamente la piperazina anhidra y la difenil-1,2-butyl-4-dioxo-3,5-pirazolidina en el mismo solvente orgánico elegido entre cetonas, éteres, ésteres e hidrocarburos clorados alifáticos según la fórmula $C_x H_y Cl_z$, en la cual $x = 1, 2$ o 3 ; $y = 0$ a 6 incluido y $z = 1$ a 6 incluido, siendo las soluciones obteni-

20.



403962



das mezcladas juntas bajo agitación y temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición del solvente, añadiéndose unos cristales de siembra a la mezcla reactiva que es sometida a agitación hasta que se obtenga un precipitado de la sal que se desea obtener, siendo entonces dicho precipitado separado por filtración, lavado y secado. - - - - -

5.

2ª) - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que se utiliza un exceso de piperzina. - - - - -

10.

3ª) - Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho que se utiliza un exceso de piperzina de 5 a 20 % . - - - - -

15.

4ª) - Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que el solvente orgánico se elige entre el dioxano, el tetrahidrofurano, el acetato de etilo, el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo y el tetracloruro de carbono. -

20.

5ª) - Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho que se someten a agitación las soluciones de reactivos bajo una temperatura de 20 hasta 35°C aproximadamente. - - - - -

6ª) - Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de lavar el precipitado filtrado del compuesto que se desea obtener



403962

E7



por medio de un solvente elegido entre el hexano y el éter
de petróleo ligero. - - - - -

7º) - "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
DERIVADO DE UNA PIRAZOLIDINA SUBSTITUIDA". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de once hojas, foliadas y meca-
nografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 7 JUN 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Ludevid

Por Poder
Firmado: M. Ludevid

mts.