



408340

-8

408340

Int. Cl. ² : <u>C07D, A61K</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

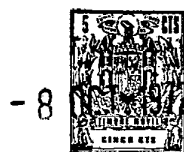
a favor de Don José María CALDERÓ GES, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Calle Capitán Arenas 22, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN NUEVO AGENTE TERAPEUTICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico, la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(m-carboxibencenosulfonilo)-pirazolinona, consistente en hacer reaccionar
5. la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona con el cloruro de m-carboxibencenosulfonilo en un medio acuoso tamponado y precipitando el producto formado por acidificación del medio reaccional, recuperando seguidamente el producto por filtración, lavado y secado del mismo.
 10. El pH del medio tampón utilizado en el transcurso

408340



de la reacción es suficientemente básico para que la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona se encuentre en su forma enolato y por otra parte se conserva suficientemente débil para evitar la hidrólisis del cloruro de m-carboxibencenosulfonilo.

5.

El sistema ácido-base tamponante utilizado se deriva preferentemente de un ácido poliprótico, por ejemplo el ácido fosfórico.

La relación molar de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona y de cloruro de m-carboxibencenosulfonilo empleados en la reacción es de 1:1, bien que un exceso del cloruro de ácido da también buenos resultados.

10.

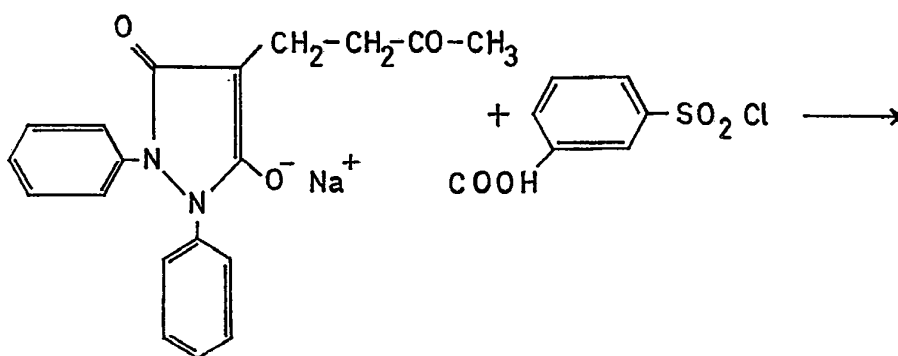
La temperatura de reacción puede variar desde -10°C a $+60^{\circ}\text{C}$, aunque los mejores resultados se obtienen trabajando alrededor de $+10^{\circ}\text{C}$.

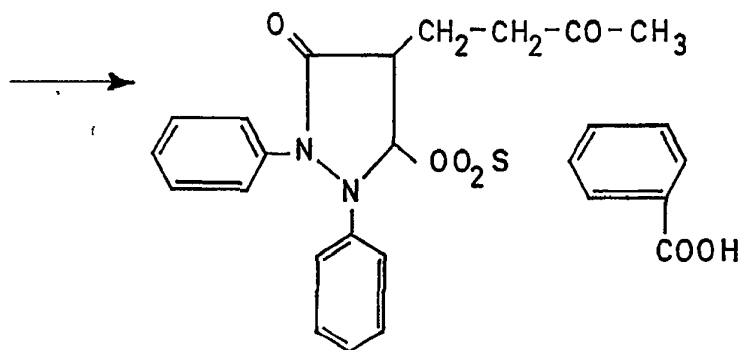
15.

En cuanto a la manera de llevar a cabo la reacción es aconsejable adicionar la mezcla íntima de los dos reactivos y del producto tamponante sobre el agua bajo buena agitación.

20.

La reacción química que tiene lugar en el proceso objeto de la presente invención se puede esquematizar de la manera siguiente:





La 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(m-carboxibencenosulfoniloxy)-pirazolinona obtenida se puede purificar por cristalización en un medio adecuado, por ejemplo alcohol isopropílico, etanol-agua, benceno, etc.

5. A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos.

EJEMPLO 1.

10. Se disuelve 16,11 g (0,05 mol) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona en 200 ml de NaOH 0,25 N en baño de hielo. A continuación se añade durante una hora en 6 fracciones una mezcla íntima de 11,03 g (0,05 mol) de cloruro de m-carboxibencenosulfonilo y 16,5 g (0,1 mol) de fosfato trisódico agitando intensamente. Una vez terminada la adición
15. se deja agitando una hora suplementaria a temperatura ambiente. El pH del medio reaccional se ha mantenido así a 6 ± 1 . Se acidifica luego con ácido clorhídrico 3N hasta viraje del rojo congo. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en estufa de corriente de aire
20. a 45° C.

408340



Se obtienen 14,6 g (58% de rendimiento) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(m-carboxibencenosulfonilo) pirazolinona. Este producto se cristaliza en etanol-agua obteniendo 12,4 g (49% de rendimiento final) del derivado puro.

5. La 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(m-carboxibencenosulfonilo) pirazolinona es un sólido cristalino, soluble en alcohol, acetona, cloroformo y en medio acuoso básico. Es insoluble en agua y en éter de petróleo. Punto de fusión 139-142°C (Kofler).

10. El espectro infrarrojo (pastilla de KBr) presenta bandas a 1720, 1630, 1595, 1490, 1390, 1295, 1195, 750 cm^{-1} entre las más intensas y características.

La valoración del grupo carboxilo con NaOH da para el producto cristalizado una riqueza de 99,6%.

15. E J E M P L O 2.

Se adiciona a 400 ml de agua en baño de hielo y con buena agitación una mezcla íntima de 32,22 g (0,1 mol) de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona, 26,47 g (0,12 mol) de cloruro de m-carboxibencenosulfonilo y 49,5 g (0,3 mol) de fosfato trisódico en 6 fracciones durante una hora.

20. A continuación se procede como se ha descrito en el ejemplo 1.

Se obtienen 25,3 g (50% de rendimiento) de producto cristalizado y de las mismas características químico-físicas del obtenido en el ejemplo 1.

408340



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico, la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-3-(m-carboxibencenosulfonilo)-pirazolinona, caracterizado porque se hace reaccionar la 1,2-difenil-4-(3-oxobutil)-pirazolinona con el cloruro de m-carboxibencenosulfonilo en un medio tamponado y precipitado el producto formado por acidificación del medio reaccionar, recuperando seguidamente el producto por 10. filtración, lavado y secado del mismo.
2. Procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el pH del medio reaccional tamponado está comprendido entre 4 y 10.
15. 3. Procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el sistema ácido-base tamponante deriva del ácido fosfórico.
20. 4. Procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa según la relación molar 1:1 de 1,2-difenil-4-(3-oxobutil) pirazolinona y de cloruro de m-carboxibencenosulfonilo.
5. Procedimiento para la obtención de un nuevo a-

me

408340



gente terapéutico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura de reacción puede variar de -10°C a $+60^{\circ}\text{C}$.

5. 6. Procedimiento para la obtención de un nuevo agente terapéutico.

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 8 de octubre de 1.972

José María CALDERO GES

P.a.



ajc