



413645

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

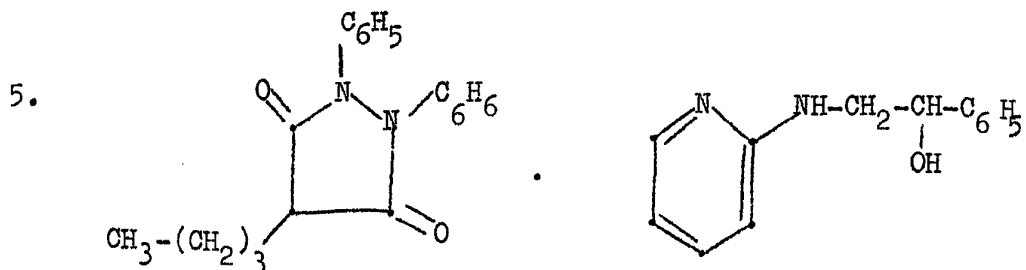
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-DIFENIL-3,5-DIOXO-4-n-BUTILPIRAZOLIDINA-2-(BETA-HIDROXIFENILETILAMINO)-PIRIDINA a favor de la firma española BRUGAROLAS INDUSTRIAL Y COMERCIAL S.A., domiciliada en BARCELONA, Vía Layetana, 92.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere al 1-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina-2-(beta-hidroxifeniletilamino)-piridina, de fórmula



413645



43 A

y a su procedimiento de preparación.

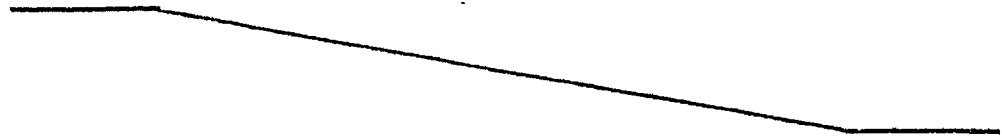
5. El citado producto se presenta en forma de polvo amorfo de tonalidad blanco-amarillenta, posiblemente derivada de los enlaces cromóforos tipo quinónico que integran su molécula. Organolépticamente presenta sabor amargo y es suavemente aromático, constituyendo una sustancia farmacológicamente formulable con alta aplicación terapéutica.

10. El producto, con un punto de fusión de 114°C, presenta en su espectro de absorción, determinado en solución de hidróxido sódico 0,01 N, dos ondas características en el ultravioleta correspondientes a 240 y 330 milimicrones. Es prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol y ésteres orgánicos y muy soluble en metanol.

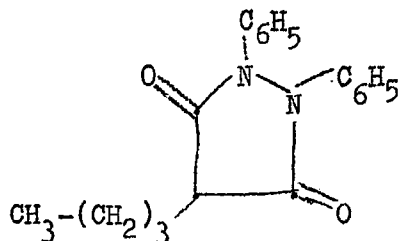
15. Es conocida la facilidad que presentan las aminopiridinas, en posición orto, o sus derivados para reaccionar con carácter básico, debido a que la reagrupación electrónica de su molécula confiere al N piridínico y amínico formas protónicas definidas. Por otra parte, la estructura quinónica de las pirazolidinas, acentuada por los sustituyentes fenílicos sobre el N del heterociclo, confiere a las mismas un carácter electrónico ácido,

20.

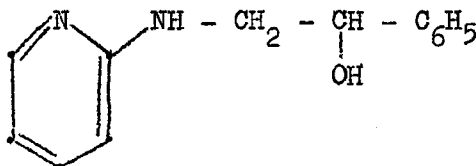
25. Estas características son aprovechadas en la presente invención para unir, en reacción de salificación, ambos compuestos. Así, según la invención, los productos de partida constituidos por 1-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina, de fórmula



413645 13 AB



5. también conocida por "fenilbutazona", y la 2-(beta-hidroxi-fenetilamino)-piridina, o "feniramidol", de fórmula



10.

15. que presentan respectivamente el carácter ácido y básico antes mencionado, en un medio disolvente orgánico acuoso, de donde precipita la sal, insolubilizada por agua, de la constitución referida en principio.

Con objeto de facilitar la explicación, el siguiente ejemplo ilustra la invención, sin carácter limitativo de la misma.

Ejemplo:

20. Se preparan dos disoluciones metanólicas respectivamente 0,01 molares en fenilbutazona y feniramidol, y se hacen reaccionar a la temperatura ambiente, adicionando una sobre otra, con agitación, en proporciones respectivas 1:1.

25. De la disolución reaccionante y por incorporación de un peso análogo a la misma de agua precipita un polvo amarillento constituido por un producto que, una vez seco arroja la siguiente composición centesimal:

C: 73,6%; H: 6,5%; N: 10,7% y O: 9,2%, correspondien-

64876

- 4 -

413645 13



te a la fórmula empírica  $C_{32}H_{34}N_4O_3$ .

5. El producto se somete a una reprecipitación por disolución en alcohol metílico y subsiguiente adición de agua al sistema. Una vez seco, adopta tonalidad blanco-amarillenta y su disolución el 0,0008% en NaOH 0,01 N presenta dos ondas características en el U.V. a 240 y 330 milimicrones.

10. 0,1 gr. de producto, con 1 ml de ácido acético glacial y 2 ml. de ácido clorhídrico se calienta a baño maría hirviente durante 30 minutos. Se deja enfriar, se filtra y al filtrado se adicionan 8 mls. de nitrito sódico 0,1 N aparece una coloración amarilla característica.

15. Una forma típica de determinar su riqueza consiste en disolver 0,5 gr de producto en 25 ml de metanol, valorando la disolución con NaOH 0,1N, frente a fenolftaleína como indicador. Al consumo se resta el obtenido por un ensayo en blanco. Cada ml de NaOH 0,1 N resultante de la diferencia equivale a 0,05226 gr del 1-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidin-2-(beta-hidroxifeniletilamino)-piridina.

20. La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que las indicadas en la descripción a título de ejemplo y a las cuales alcanzará las mismas ventajas que para las comprendidas en la siguiente nota reivindicatoria.

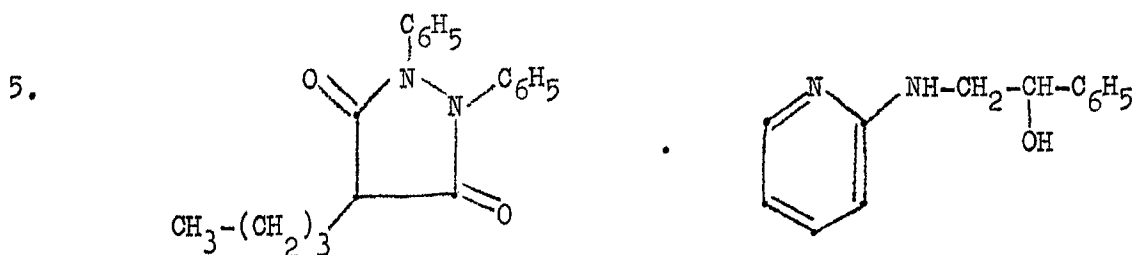
- . -

N O T A

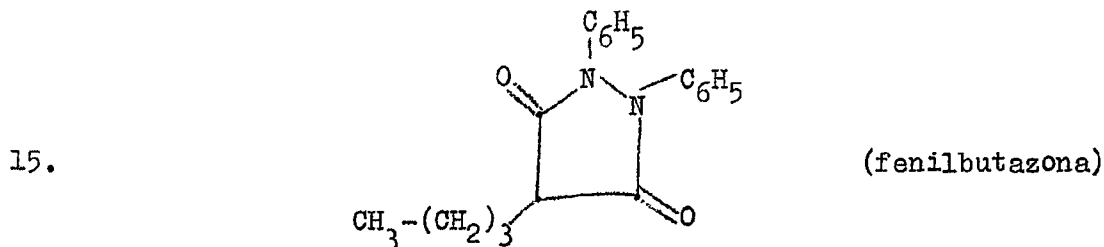
25. Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones:



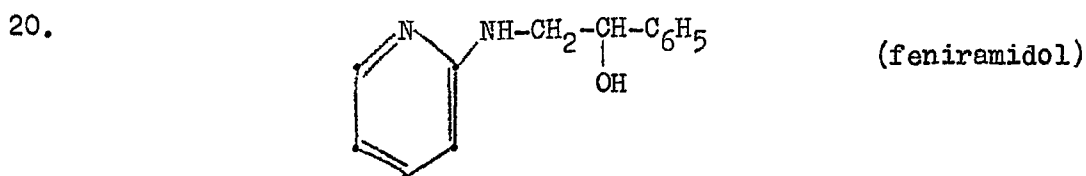
1. Procedimiento para la preparación de 1-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina-2-(beta-hidroxifenil-etil-amino)-piridina, de fórmula



10. caracterizado porque, en un medio disolvente orgánico acuoso, se hace reaccionar en proporciones equimoleculares, 1-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina, de fórmula



con 2-(beta-hidroxifenetilamino)-piridina, de fórmula



25. con formación de la sal correspondiente al enlace entre el grupo ácido tipo quinónico de la fenilbutazona y el grupo básico correspondiente al nitrógeno piridínico del feniramidol, cuya sal de adición formada, de la fórmula estructural

*me*

413645

13 ABR



antedicha, precipita por su insolubilidad en medio preferen-  
 temente acuoso y, una vez separada del medio reaccionante,  
 opcionalmente se purifica por disolución en un disolvente  
 orgánico acuosoluble, preferentemente metanol, y se repre-  
 cipita por incremento de la proporción acuosa del sistema.

5.

2. Procedimiento para la preparación de 1-dife-  
 nil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina-2-(beta-hidroxifenil-  
 etilamino)-piridina.

Según se describe y reivindica en la presente  
 memoria descriptiva que consta de 6 hojas foliadas y es-  
 critas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 13 ABR. 1973  
 p. p. J. F. NIETO

*[Handwritten signature]*  
 Firmado: JOSE F. NIETO

*[Handwritten initials]*