

436378

Cl. 607 D / A61K

PATENTE  
DE  
INVENCIÓN

a favor de INSTITUTO LUSO-FARMACO S. A. R. L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua do Quelhas, 8 e 18, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE MONOSALES ORGANICAS".

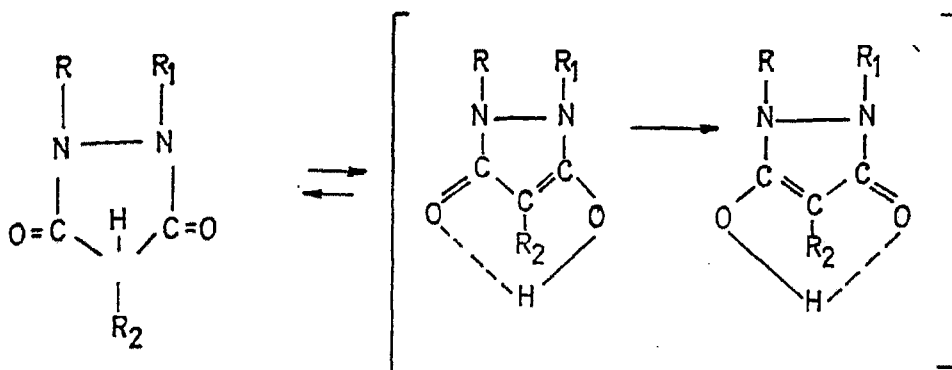
- . -

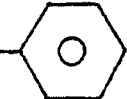
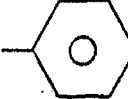
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención está destinada a la preparación de monosales de sustancias diaminadas y de productos cetónicos susceptibles de ionización.

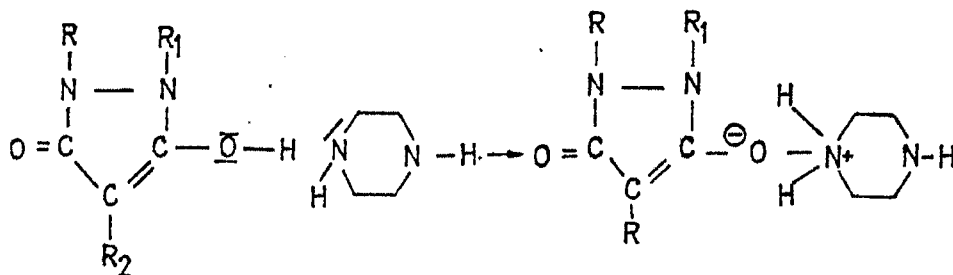
- Durante las investigaciones farmacológicas relativas a la 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinodiona, se ha comprobado que la forma enólica es más activa que la forma cetónica. La 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinodiona puede ser considerada como una 1,3-dicetona que presenta, por consiguiente, tautomería ceto-enólica. Ahora bien, la forma cetónica constituye, en la mayor parte de los casos, la forma
- 5.
  - 10.

ma más estable; en el caso particular de las beta-dicetonas la forma enólica se encuentra estabilizada por resonancia:



en la cual R es , R<sub>1</sub> es  y R<sub>2</sub> es  $-(\text{CH}_2)_3-$   
 $-\text{CH}_3$ .

- 5: Tratándose de un producto sólido, es necesario colocarlo en un disolvente apropiado para que la enolización sea máxima. El grado de enolización se determina mediante una de las varias modificaciones del procedimiento de Kurt Meyer, o sea la adición de bromo en el doble enlace formado por el anillo heterocíclico. Como que estas formas se convierten las unas en las otras, ha sido necesario separar la forma enólica a modo de una sal, dado que posee carácter ácido. Lewis generalizó los conceptos de ácido y base afirmando que las bases disponen de un par de electrones libres, susceptible de ser compartido por los ácidos. En base a estos conceptos se verifica que los compuestos enólicos de este tipo pueden compartir el par de electrones libres de una base, formándose una sal por covalencia dativa:
- 10.
- 15.



en la cual R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los valores presentados anteriormente.

Los compuestos de este tipo, por ser más solubles en agua que los compuestos de partida, son más indicados como analgésicos y antiinflamatorios que aquéllos.

5.

A continuación se presenta un ejemplo de puesta en práctica del procedimiento de la invención.

EJEMPLO.

Se disuelve 30,8 g (0,1 mol) de 4-butiril-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadiona en 50 ml de etanol de 95°. Se añae

10.

de poco a poco 19,2 g (0,1 mol) de dietilendiamina hexahidra

tada, disuelta en 50 ml de etanol de 95°. Al final de algunos minutos se inicia el desprendimiento de la monosal, en la forma cristalina debido a la poca solubilidad de la misma en el disolvente utilizado. Se separa por filtración a presión reducida y se seca los cristales a 70°C, a presión reducida durante dos horas. Los cristales formados tienen un punto de fusión comprendido entre 176 y 180°C. Realizando una cromatografía en capa fina sobre gel de sílice y utilizando

15,

una mezcla a partes iguales de heptano y tetracloruro de carbono como eluente, se obtiene un valor R<sub>f</sub> de 0,6. La absorción a 270 nm permite verificar que se trata de la monosal y no de una mezcla de la sal doble con el producto de

20.

partida.

Análisis elemental para  $C_{23}H_{30}N_4O_2$

Encontrado: C = 63,90%; H = 7,30%; N = 13,90%

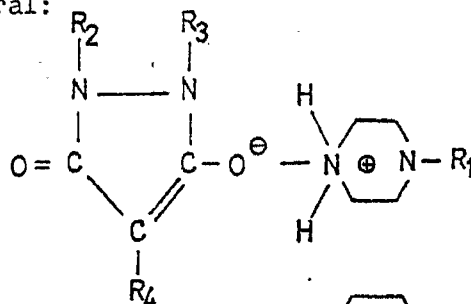
Calculado : C = 64,95%; H = 7,66%; N = 14,20%

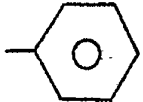
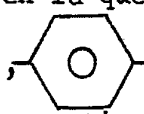
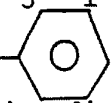
- . -

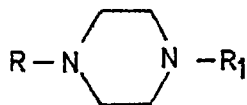
N O T A

5. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de monosales orgánicas, de fórmula general:

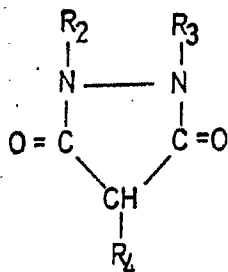


10. en la que R es H o CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> es H o CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es  o ; R<sub>3</sub> es  y R<sub>4</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, obtenidas a partir de sustancias diaminadas de fórmula general:



donde R y R<sub>1</sub> tienen los valores presentados anteriormente, y de compuestos cetónicos susceptibles de ionización y de

15. fórmula general:



en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> conservan los valores presentados anteriormente.

5. 2. Procedimiento para la obtención de monosales orgánicas, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que los productos obtenidos son preparados en un disolvente polar inerte que favorezca la ionización.

10. 3. Procedimiento para la obtención de monosales orgánicas, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que las monosales obtenidas se precipitan del medio reaccional, de donde son retirados por filtración.

4. Procedimiento para la obtención de monosales orgánicas.

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

Barcelona, 8 de abril de 1975

INSTITUTO LUSO-FARMACO S. A. R. L.

P.a.