

229989

26 JUL



229989

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio español y sus colonias a favor de :

BRUGAROLAS, INDUSTRIAL Y COMERCIAL S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelona, Vía Layetana, núm. 92, relativa a :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO PURIFICADO DE LA 1,2-DIFENIL-3,5-DIOXOPIRAZOLIDINA".

=====



MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente Patente de Introducción tiene por objeto la obtención de un derivado purificado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, concretamente el derivado conocido comercialmente por fenil-butazona, de nombre propiamente 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina. - - - - -

10. En esencia el procedimiento comprende la reacción de una mezcla equimolecular de diéster etílico del ácido malónico y de hidrazobenceno con una solución alcohólica de etilato sódico conteniendo sodio en una cantidad que excede en un 5 por 100 sobre la proporción equimolecular, la destilación del resultado hasta agotamiento del alcohol, el mantenimiento del residuo durante 15. un tiempo no inferior a una hora, preferentemente dos horas, a una temperatura comprendida entre 180 y 200°C, la butilación del derivado sodado obtenido puesto en solución alcohólica mediante bromuro de butilo, y la purificación del producto por disolución en carbonato 20. sódico y separación con éter de los compuestos que no han reaccionado. Esta butilación se realizará añadiendo el bromuro de butilo en un exceso del 5 por 100, manteniendo la masa a una temperatura próxima a los 70°C.

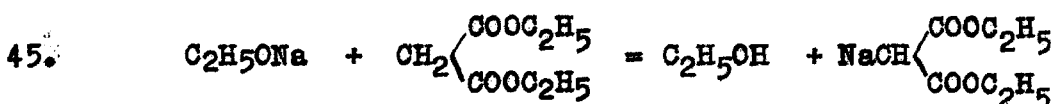
25. Por lo que se refiere a la purificación el procedimiento presenta la característica de comprender la separación del bromuro sódico precipitado después de



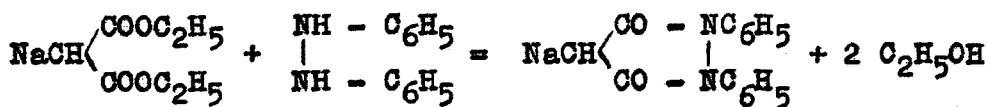
30. la reacción, la eliminación del alcohol sobrante en la fase líquida, el tratamiento en caliente con solución acuosa de carbonato sódico al 10 por 100, la eliminación de los productos que no han reaccionado por extracción con éter, la acidulación de la fase acuosa restante con ácido clorhídrico, la extracción del derivado que interesa con éter, la eliminación por destilación del éter empleado y la disolución del residuo en alcohol etílico

35. en caliente, seguida de una separación por cristalización de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butipirazolidina formada.

40. Durante el curso de las operaciones descritas tienen lugar las siguientes transformaciones. Al efectuar la primera destilación, a medida que desaparece el alcohol se forma el derivado sodado del éster malónico, ya que los hidrógenos del grupo metilénico, por el hecho de estar el -CH₂- entre dos grupos negativos (-COOC₂H₅), son lábiles, y pueden quedar sustituidos por el sodio, de acuerdo con la siguiente ecuación:

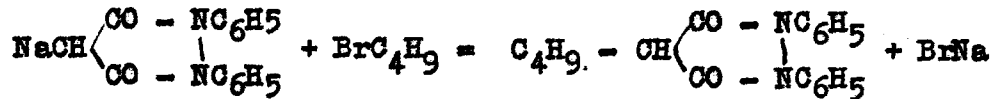


50. Este último compuesto, al irse formando, reacciona con el hidrazobenceno, originando así el derivado sodado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, junto con nuevas moléculas de alcohol que van siendo eliminadas. Ahora la ecuación es:





55. A pesar de que la fórmula electrónica de estructura del último derivado sodado pueda oscilar entre tres posiciones la experiencia demuestra que durante la butilación mediante el bromuro de butilo se obtienen siempre derivados alquilados del carbono, según la siguiente reacción:



60. Después de eliminar el bromuro sódico y el alcohol y de tratar el producto con solución acuosa de carbonato sódico al 10 por 100, la extracción con éter disuelve los productos que no han reaccionado (éster dietílico del ácido malónico, hidrazobenceno y bromuro de butilo), y asimismo producirá la disolución de la 1,2-difenil-4,4-dibutil-3,5-dioxo-pirazolidina que eventualmente pudiera haberse formado, puesto que este compuesto al no tener ningún hidrógeno en posición 4 no se habrá disuelto en carbonato sódico acuoso. En estas condiciones solo

70. puede quedar en la fase acuosa como impureza la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina que haya quedado sin reaccionar lo cual en todo caso será solo en cantidades pequeñísimas por cuanto este compuesto reacciona de forma prácticamente cuantitativa. Per acidulación de la fase acuosa y extracción con éter, pasa a este tanto el compuesto intermedio antes citado como la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina, obteniéndose su separación al destilar el éter y cristalizar el residuo en alcohol etílico. - - - - -

75.

229989

26 J



80. A continuación, a título de ejemplo práctico que por su finalidad ilustrativa deberá ser considerado como desprovisto de todo carácter limitativo respecto al alcance de la protección legal que se recaba, se expone una forma de realización del procedimiento que acaba de ser descrito. - - - - -

85. Se toma una cantidad de sodio igual a 1/10 de mol más un 5 por 100 de exceso y se disuelve en 50 cm³ de alcohol absoluto, formándose una solución de etilato sódico en alcohol. Una vez el sodio perfectamente disuelto se añaden 1/10 de mol de diéster etílico del ácido malónico y 1/10 de mol de hidrazobenceno. El conjunto se coloca en un balón provisto de refrigerante para destilar, y se destila el alcohol lentamente. Una vez terminado el peso del alcohol se mantiene 2 horas a la temperatura de 180-200°C. - - - - -

95. A continuación se adiciona al residuo de la destilación anterior el alcohol destilado, y manteniéndolo caliente a unos 70°C. se va añadiendo lentamente y con agitación 1/10 de mol de bromuro de butilo con un 5 por 100 de exceso. Manteniéndolo caliente (con nuevas adiciones de alcohol, si es necesario para mantener completamente disuelta la fenil-butazona formada) se filtra y se separa el precipitado de BrNa que se ha formado en esta reacción. - - - - -

100.

El filtrado se destila nuevamente hasta que se

229989

26 JUN



- 105. ha separado todo el alcohol, se disuelve en una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio caliente, y se extraen con éter los productos que no han reaccionado. Seguidamente se acidula con ClH y se extrae con éter. Se destila el éter, y el residuo se disuelve en una pequeña
- 110. cantidad de alcohol etílico caliente. Al enfriarse cristaliza la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina, la cual puede emplearse en esta forma o en forma de sal disolviéndola en una cantidad calculada de sosa cáustica.

- 115. Describas convenientemente las características, fundamento y forma de realización del objeto a que se contrae la presente Patente de Introducción, debe hacerse constar que en el mismo podrán incorporarse todas aquellas variantes de ejecución que la práctica y la técnica química puedan aconsejar, en cuanto a cantidades, concentraciones, operaciones auxiliares o complementarias, etc. etc. siempre que con ello no quede desvirtuada su esencialidad, que es la que se resume y concreta en los términos de la siguiente, - - - - -
- 120.

N O T A

- 125. Se declaran de propiedad, novedad y utilidad para todo el territorio español y sus colonias, las siguientes: - - - - -

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

1º. Procedimiento para la obtención de un deri-



130. vado purificado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina caracterizado por comprender la reacción de una mezcla equimolecular de diéster etílico del ácido malónico y de hidrazobenceno con una solución alcohólica de etilato sódico conteniendo sodio en una cantidad que exceda en
135. un 5 por 100 sobre la proporción equimolecular, la destilación del resultado hasta agotamiento del alcohol, el mantenimiento del residuo durante un tiempo no inferior a una hora a temperatura comprendida entre 180 y 200°C., la butilación del derivado sedado obtenido puesto
140. en solución alcohólica mediante bromuro de butilo, y la purificación del producto por disolución en carbonato sódico y separación con éter de los compuestos que no han reaccionado. - - - - -

2^a. Procedimiento para la obtención de un derivado purificado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina según la reivindicación precedente, caracterizado por comprender una butilación realizada por adición de bromuro de butilo, en exceso del 5 por 100 con mantenimiento a una temperatura de unos 70° C. - - - - -

150. 3^a. Procedimiento para la obtención de un derivado purificado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina según la reivindicación 2, caracterizado por incluir una purificación que comprende la separación del bromuro sódico precipitado después de la reacción, la eliminación del alcohol sobrante en la fase líquida, el

155. tratamiento en caliente con solución acuosa de carbonato

26 JUL



160. sódico al 10 por 100, la eliminación de los productos que no han reaccionado por extracción con éter, la acidulación de la fase acuosa restante con ácido clorhídrico, la extracción con éter del derivado que interesa, la eliminación del éter empleado por destilación y la disolución del residuo en alcohol etílico en caliente, seguida de una separación por cristalización de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina formada. - - - -

165. 4º. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO PURIFICADO DE LA 1,2-DIFENIL-3,5-DIOXO-PIRAZOLIDINA". - - - - -

170. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid a 26 de Julio 1.956