

25 NOV 1969

373884

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	Ref: INB - 5571/69.
CLASIFICACION	
C-07 A-01	
D K	

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento de preparaci3n de derivados de fenil butazona.

=====

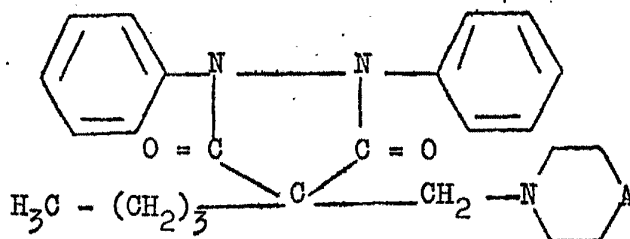
*Solicitante:* DAUSSE S.A., entidad francesa, residente en 58, rue de la Glaciere, Paris, Francia.

=====

Se conocen derivados de la fenil butazona que responden a la f3rmula



373884 25 NOV. 1969

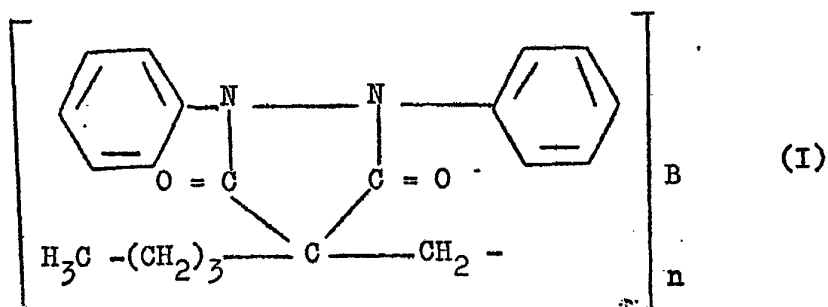


en la cual A representa O ó bien CH<sub>2</sub>.

La administración de estos compuestos al animal por vía oral ha mostrado que provoca una concentración plasmática en fenil butazona menor y de más corta duración que la concentración observada tras la administración de una dosis equimolecular de fenil butazona.

5.

El presente invento se refiere a nuevos derivados básicos de fenil butazona que responden a la fórmula



10.

en la cual n es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; B es un radical de mono-amina o de poliamina secundaria (diamina, triamina o tetramina secundaria) saturada o insaturada, ya sea alifática (cadena recta o ramificada), ya sea acrílica, ya sea heterocíclica, pudiendo compren-

373884



der el heterociclo uno o varios otros hetero-átomos con excepción del radical de la piperidina o de la morfolina, estando unido este radical por un átomo de nitrógeno al grupo  $\text{CH}_2$  de la fórmula general.

5. Se refiere asimismo a las sales de adición que los compuestos (I) forman con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

El invento se refiere muy particularmente al compuesto en el cual  $n$  representa 1 y B designa el radical de la N-metil piperazina.

10. El invento comprende un procedimiento de preparación de los compuestos (I) según el cual se hace reaccionar en el seno de un alcohol  $n$  moléculas de fenil butazona y  $n$  moléculas de formaldehído con una molécula de una amina secundaria que responde a la fórmula



en la cual B y  $n$  poseen los significados indicados anteriormente.

- La reacción se efectúa con preferencia a la temperatura del reflujo del disolvente empleado, en particular un alcohol, más especialmente alcohol etílico, pudiendo variar el tiempo de calentamiento de 1 a 3 horas.

- Una variante del procedimiento consiste en hacer reaccionar en frío, ya sea sin medio intermedio, o bien en el seno de un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo,  $n$  moléculas de fenil butazona con una molécula de un aminoéter que responde a la fórmula III



373884



en la cual B y n poseen los significados indicados anteriormente.

Esta variante presenta la ventaja de proporcionar de golpe los compuestos (I) en estado muy puro y con excelentes rendimientos.

5.

Para preparar estos amino-éteres, puede hacerse reaccionar en un disolvente aromático inerte, tal como benceno, cantidades equimoleculares de una amina, de etanol y de trioximetileno. Se destila la mezcla terciaria de agua, alcohol y benceno. Por rectificación en vacío, se aísla el amino-éter.

10.

Por último, pueden obtenerse las sales minerales u orgánicas de los nuevos compuestos (I) por aplicación de los métodos conocidos de preparación de sales semejantes.

15.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin presentar sin embargo carácter limitativo en cuanto a su alcance general.

EJEMPLO 1:

20.

1,2-difenil 3,5-dioxo-4-n-butyl-4-pirrolidino-metil pirazolidina.

25.

En un matraz de 100 ml, se introducen 15,4 g (0,05 mol/g) de fenil butazona, 6 ml (0,062 mol/g) de una solución acuosa de formaldehído al 30 % y 10 ml de alcohol etílico. A esta mezcla, agitada mecánicamente, se agrega lentamente 3,6 g (0,05 mol/g) de pirrolidina. Se observa un ligero calentamiento y un paso en solución de la fenil butazona y después una toma en masa de la mezcla. Se termina la reacción calentando durante una hora, al baño maría. Se congela una noche, se seca el precipitado que

30.

373884



25 NOV. 1958

se separa y se recrystaliza en alcohol isopropílico. Se recogen así 12,8 g (rendimiento = 65,5 %) de 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-pirrolidino-metil pirazolidina, compuesto cristalizado blanco que funde a 120°.

5. Análisis:  $C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391) :

Calc. % :	C	73,66	H	7,42	N	10,74
Enc. % :		73,49		7,58		11,09

EJEMPLO 2 :

10. 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-tiomorfolino-metil pirazolidina.

En un matraz de 50 ml, se introducen 7,7 g (0,025 mol/g) de fenil butazona, 3 ml (0,031 mol/g) de una solución acuosa de formaldehído al 30 % y 5 ml de alcohol etílico. A esta mezcla, agitada mecánicamente, se añade lentamente 2,6 g (0,025 mol/g) de tiomorfolina y se calienta durante una hora al baño maría. Se deja 24 horas en el frigorífico, se escurre la masa cristalizada, se seca y se recrystaliza en 30 ml de alcohol isopropílico. Se recogen así 8,8 g (rendimiento = 83 %) de 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-tiomorfolino-metil pirazolidina, compuesto cristalizado blanco que funde a 116-118°.

15. Análisis  $C_{24}H_{29}N_3O_2S$  (423) :

Calc. % :	C	68,08	H	6,86	N	9,93	S	7,56
Enc. % :		67,98		6,73		10,06		7,58

20. EJEMPLO 3 :

25. 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-N'-metil-piperazino-metil pirazolidina.

En un matraz de 500 ml, se introducen 77 g (0,25 mol/g) de fenil butazona, 30 ml de una solución de formaldehído al 30 % y 50 ml de alcohol etílico. A esta mez

30.

-6-  
373834



- cla, agitada mecánicamente, se añade lentamente 25 g (0,25 mol/g) de N-metil piperazina. Se calienta a continuación durante una hora al baño maría. Se deja enfriar y se realiza la cristalización por raspado. Se abandona a continuación durante una noche en el frigorífico. Se tritura la mezcla puesta en masa con 50 ml de alcohol isopropílico, se escurre y se seca al vacío con anhídrido fosfórico. Se recogen 63 g (rendimiento 60%) de 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil-4-N'-metil piperazino-metil pirazolidina que, recristalizada en 150 ml de alcohol isopropílico, funde a 129°.
5. Análisis  $C_{25}H_{32}N_4O_2$  (420) :
- |           |         |        |         |
|-----------|---------|--------|---------|
| Calc. % : | C 71,43 | H 7,62 | N 13,33 |
| Enc. % :  | 71,29   | 7,41   | 13,49   |
10. EJEMPLO 4 :
- 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-(2,6-dimetil-morfolino)-metil pirazolidina.
- En un matraz de un litro con tres cuellos, provisto de un agitador mecánico, un refrigerante a reflujo y una ampolla de bromo, se introducen 154 g (0,5 mol/g) de fenil butazona, 60 ml (0,625 mol/g) de una solución acuosa de formaldehído al 30 % y 100 ml de alcohol etílico. A la mezcla, agitada mecánicamente, se agrega por ampolla de bromo 57,5 g (0,5 mol/g) de 2,6-dimetil morfolina.
20. Se observa un calentamiento y después una toma en masa. Se agregan además 100 ml de alcohol y se calienta la mezcla al baño maría a reflujo durante una hora. Se congela, y después se produce la cristalización por raspado. Se escurre el precipitado, se lava con alcohol, se seca al vacío con anhídrido fosfórico y después se recristaliza en
- 25.
- 30.



373884

500 ml de hexano. Se recogen así 172 g (rendimiento; 78 %) de 1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-(2,6-dimetil-morfolino)-metil pirazolidina, que funde a 94°.

Análisis  $C_{26}H_{33}N_2O_3$  (435) :

5.            Calc. % : C 71,72    H 7,58    N 9,66  
 Enc. % :    71,60        7,89        9,93

EJEMPLO 5 :

Piperazino N,N'-bis-(4-metileno 4-n-butil 3,5-dioxo 1,2-difenil pirazolidina).

10.            En un matraz de 50 ml, se introducen 7,7 g (0,025 mol/g) de fenil butazona y 3 ml (0,031 mol/g) de una solución acuosa de formaldehído al 30 %. Se añade, con agitación, una solución de 2,45 g (0,0125 mol/g) de hexa hidrato de piperazina en 5 ml de alcohol. Se observa un calentamiento y después una toma en masa con cristalización. Se completa la reacción calentando la mezcla durante una hora al baño de maría. Se congela, se escurre el precipitado, se lava con alcohol y se seca al vacío con anhídrido fosfórico. Se recogen así 8,7 g (rendimiento = 95,5 %) de piperazino N,N'-bis- (4-metileno 4-n-butil 3,5-dioxo 1,2-difenil pirazolidina) que, recristalizado en 100 ml de acetato de etilo, funde a 210°.
- 15.
- 20.

Análisis  $C_{44}H_{50}N_6O_4$  (726) :

- Calc. % : C 72,73    H 6,89    N 11,57  
 25.            Enc. % :    72,63        7,02        11,94

EJEMPLO 6 :

1,2-difenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-pirrolidino-metil pirazolidina.

- En un matraz de 500 ml con dos tubos, provisto de una ampolla de bromo y de un refrigerante a reflujo, se
- 30.

373884



- introduce una solución de 72,1 g (0,234 mol/g) de fenil butazona en 250 ml de cloroformo. Por ampolla de bromo se agrega poco a poco 30,2 g (0,234 mol/g) de N-etoxi-metil pirrolidina. Se deja la mezcla durante 48 horas
5. a temperatura ambiente, se evapora el cloroformo al baño maría al vacío y se cristaliza el residuo por raspado. Se recogen así 90 g (rendimiento 98,5 %) de 1,2-difenil 3,5-dioxo-4-n-butyl 4-pirrolidino puro que funde a 120°.
- Los nuevos compuestos I están dotados de:
10. 1) propiedades anti-inflamatorias (exámen del edema de la pata de la rata provocado por la carragenina y exámen del eritema provocado en la cobaya por los rayos ultravioletas),
15. 2) propiedades analgésicas (exámen de las contracciones provocadas por la 2-fenil 1,4-benzoquinona en el ratón; estimulación eléctrica de la pulpa dental del conejo; prueba de Randall et Selitt, Arch. int. Pharm. 1957, 111 4, p.409-418 en la rata),
20. 3) propiedades antipiréticas (prueba de hipertermia provocada en la rata por inyección de microbios muertos).
25. La Solicitante ha descubierto, hecho inesperado, que administrado por vía bucal, el derivado de la N-metil piperazina (ejemplo 3) era capaz de provocar una concentración de fenil butazona en el plasma sanguíneo (medida por vía espectrofotométrica en U V) que es, en un grado significativo, más elevada, más precoz y más duradera que en el caso de una ingestión de fenil butazona en dosis equimolecular, de suerte que los efectos anti-in-
30. flamatorias analgésicos y anti-piréticos son más precoces,

373384

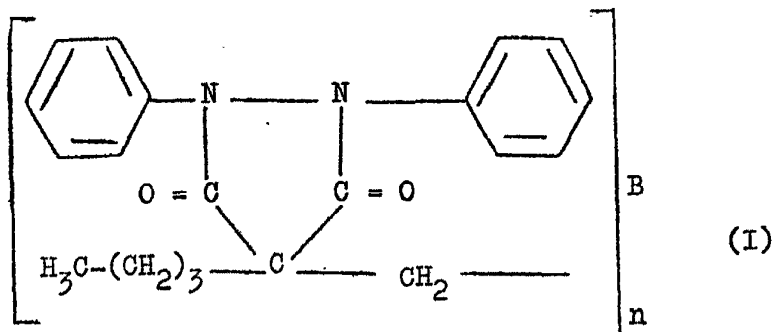


más intensos y más duraderos que los de la fenil butazona, habiéndose puesto esta ventaja en evidencia por las pruebas mencionadas anteriormente.

- NOTA -

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
10. se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia con fecha 25 de noviembre de 1968, bajo el número 175.144, y otra Solicitud especial de medicamento con fecha 19 de febrero de 1969, bajo el número 183,257, acogiéndose por lo tanto a
15. los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE FENIL BUTAZONA; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de fenil butazona, de fórmula



25 NOV 1965

- 10 -

373884

- en la cual  $n$  es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4;  
B es un radical de mono-amina o de poliamina secundaria, tal como diamina, triamina o tetramina secundaria, saturada o insaturada, ya sea alifática de cadena recta o ramificada, ya sea alicíclica, ya sea heterocíclica, pudiendo comprender el heterociclo uno o varios otros hetero-átomos, con excepción del radical de la piperidina o de la morfolina, estando unido este radical por un átomo de nitrógeno al grupo  $\text{CH}_2$  de la fórmula general, caracterizado porque se hacen reaccionar  $n$  moléculas de fenil butazona y  $n$  moléculas de formaldehído con una molécula de amina secundaria de fórmula
- 5.
- 10.



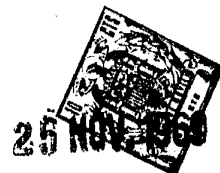
- en la cual B y  $n$  poseen los significados indicados anteriormente, en presencia de un alcohol, a la temperatura del reflujo de éste.
- 15.

- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar en frío, ya sea sin medio intermedio, ya en un disolvente orgánico inerte, tal como cloroformo,  $n$  moléculas de fenil butazona y una molécula de un amino-éter de fórmula
- 20.



en la cual B y  $n$  poseen los significados arriba indicados.

- 11 -  
373884



3ª.- Procedimiento de preparación de derivados de fenil butazona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

DAUSSE

25 NOV 1969

A. GOMEZ ACERO Y MODESTO  
p. m. Firmado: E. Hernández Ruiz