

201 304  
PATENTE DE INVENCION

SECCION	INCA
CLASIFICACION	C.
CLASE	C.07 A.61
SUBCLASE	D. B

INB 5571/74.

381404



## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS BASICOS DE  
LA 1-FENIL 2-P-HIDROXI-FENIL 3,5-DIOXO 4-N-BUTIL  
PIRAZOLIDINA.

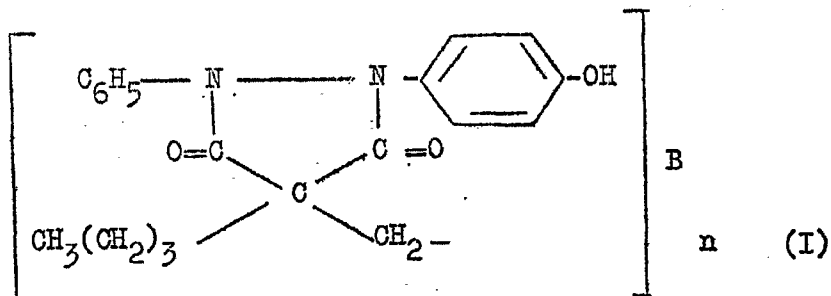
*Solicitante:* DAUSSE, S.A., entidad francesa, residente en 58 rue  
de la Glacière, Paris, Francia.

La presente invención se refiere a la prepara-  
ción de nuevos derivados básicos de la p-hidroxi-fenil-  
butazona o fenil-1 (p-hidroxifenil)-2 dioxo-3,5 n-butyl-4  
-pirazolidina o derivados que responden a la fórmula  
general (I)

5.

381404

F9



en la que:

n es un número entero igual a 1,2,3 ó 4;

B es un radical de monoamina o de poliamina secundaria (diamina, triamina o tetramina secundaria) saturada o insaturada,

5.

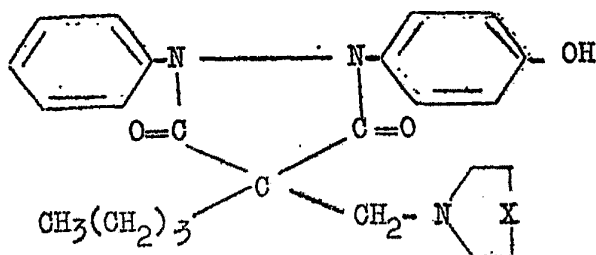
- bien alifática de cadena recta o ramificada;
- bien alicíclica,
- bien heterocíclica, pudiendo el heterociclo

10.

comprender uno o varios heteroátomos mas.

Se trata mas particularmente de los compuestos para los cuales n = 1 y B es un radical de una amina cíclica, en la especie que responde a la fórmula:

15.



en la que X representa el enlace directo entre los átomos de carbono o -O-, -N- ó -CH<sub>2</sub>-.



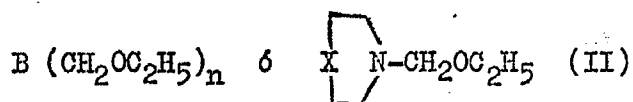
381404



La invención se refiere también a la preparación de las sales de adición que los compuestos forman con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos (I) no pueden obtenerse por la reacción clásica de Mannich, como consecuencia de la acción probable del formaldehído sobre la función fenol de la p-hidroxi-fenilbutazona,

10. Se ha encontrado que se les podía preparar haciendo reaccionar la p-hidroxi-fenilbutazona con un aminoéter de fórmula general (II)



obtenido a su vez por un método conocido.

15. Se puede ejecutar la reacción a la temperatura ambiente, bien sin medio intermedio, bien en el seno de un disolvente orgánico inerte tal como el cloroformo; se emplean n moléculas de p-hidroxi-fenilbutazona con una molécula del amino-éter (II).

20. Los compuestos (I) se preparan de este modo en estado puro ya que, de forma inesperada, la función fenol de la p-hidroxi-fenilbutazona no reacciona sobre el amino-éter (II).

25. Se obtienen las sales minerales u orgánicas de los nuevos compuestos (I) por cualquier procedimiento conocido de preparación de estas sales, operando de preferencia en medio anhidro.

Los nuevos compuestos son utilizables en terapéutica en el tratamiento de diversos síndromes inflamato-

381404



rios. Su estudio farmacológico ha mostrado en efecto que estaban dotados:

5. 1) de propiedades anti-inflamatorias con relación al edema de la pata de la rata provocado por la carragenina y del eritema provocado en el caso de la cobyaya por los rayos ultra-violetas.

10. 2) de propiedades analgésicas (contorsiones provocadas por la 2-fenil y 1,4-benzoquinona en el caso del raton; estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo; prueba de Randall y Selitto (Arch. int. Pharm., 1957, 111, 4.p. 409-418) en el caso de la rata).

15. 3) de propiedades antipireticas (acción sobre la hipertemia provocada en el caso de la rata por inyección de microbios muertos).

20. Además, cosa inesperada, se distinguen de la p-hidroxi-fenilbutazona administrada a dosis equimolar por una menor toxicidad y por una actividad mas precoz y mas duradera. Además, su basicidad les confiera unamejor tolerancia gástrica que la de la p-hidroxi-fenilbutazona.

Los compuestos preferidos son los 4-(4-metil piperazino)-metil 4-pirrolidino-metil 1-fenil 2-p-hidroxi 3,5-dioxo-4-n-butyl pirazolidina.

25. Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin presentar sin embargo ningun caracter limitativo en cuanto a su alcance general. Las temperaturas estan en grados centigrados.

EJEMPLO 1

30. 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butyl-4 morfolino-metil pirazolidina.



381404

5. En un matraz de 100 ml, se introduce una solución de 10 g (0,031 mol/g) de p-hidroxi-fenilbutazona en 45 ml de cloroformo. A esta solución, se añade, agitando, 4,5 g (0,031 mol/g) de N-etoxi-metil morfolina. Se abandona la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente, se evapora el cloroformo al baño-maria bajo vacío y se cristaliza el residuo en 50 ml de alcohol isopropílico. Se congela la mezcla durante algunas horas, se escurre el precipitado y se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico. Se recogen de este modo 9,6 g (rendimiento = 73,5%) de 1-fenil 2-p-hidroxi fenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-morfolino-metil pirazolidina que recristalizada en alcohol isopropílico, funde a 191°.
10. Analisis  $C_{24}H_{29}N_3O_4$  (423): Cal. % C 68,15 H 6,86 N 9,93
15. Enct.% 68,10 6,88 9,90

EJEMPLO 2

1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-(4-metil piperazino)-metil pirazolidina.

20. En un matraz de 100 ml, se introduce una solución de 9,4 g (0,025 mol/g) de p-hidroxi-fenilbutazona en 45 ml de cloroformo y se añaden, agitando, 4,6 g (0,025 mol/g) de 1-etoxi-metil 4-metil piperazina. Se abandona la solución una noche a temperatura ambiente, se evapora el cloroformo al baño-maria bajo vacío y se cristaliza el residuo triturándole en 20 ml de alcohol isopropílico. Se congela la mezcla, se escurre el precipitado y se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico. Se recogen de este modo 8 g (rendimiento = 63,5%) de 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-(4-metilpiperazino-metil pirazolidina
25. que, recristalizada en alcohol isopropílico, funde a 155-
- 30.

381404



158°.

Analisis  $C_{25}H_{32}N_4O_3$  (436): Cal.% C 68,80 H 7,34 N 12,84  
Enct.% 68,78 7,43 12,98

EJEMPLO 3

5. 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil-4-pirrolidino-metil pirazolidina.

A una solución de 9,7 g (0,03 mol/g) de p-hidroxi-fenil butazona en 45 ml de cloroformo, se añaden agitando 3,9 g (0,03 mol/g) de N-etoxi-metil pirrolidina. Se elimina el cloroformo al baño-maria bajo vacio, se seca el residuo viscoso bajo vacio durante algunas horas y a continuación se tritura en 20 ml de alcohol isopropilico hasta cristalización. Se congela la solución una noche; se escurre el precipitado y se le seca en vacio sobre anhídrido fosforico. Se recoge de este modo 2,2 g (rendimiento = 18%) de 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-pirrolidino-metil pirazolidina que, recristalizada en óxido de isopropilo, funde a 146-148°.

15. Analisis  $C_{24}H_{29}N_3O_3$  (407): Cal. % C 70,75 H 7,13 N 10,32  
20. Enct.% 70,61 7,31 10,30

EJEMPLO 4

1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil 4-piperidino-metil pirazolidina.

25. En un matraz de 100 ml, se introduce una solución de 6,1 g (0,019 mol/g) de p-hidroxi-fenil butazona en 25 ml de cloroformo. A esta solución, se añade, agitando, 2,7 g (0,019 mol/g) de N-etoxi-metil piperidina. Se abandona la mezcla durante tres días a la temperatura ambiente, se evapora el cloroformo al baño-maria bajo vacio y se tritura el residuo en 25 ml de óxido de isopropilo;

30.



381404

se congela el conjunto durante varios dias. El compuesto cristaliza, se le escurre y se le seca en vacio sobre anhídrido fosforico.

5. Se recogen de este modo 1,6 g (rendimiento = 20%) de 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butyl 4-piperidino-metil pirazolidina que, recristalizada en 2 ml de alcohol metilico, funde a 135°.

Análisis  $C_{25}H_{31}N_3O_3$  (421): Cal% C 71,26 H 7,36 N 9,97  
Enct.% 71,27 7,32 10,00

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi 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. Tambien

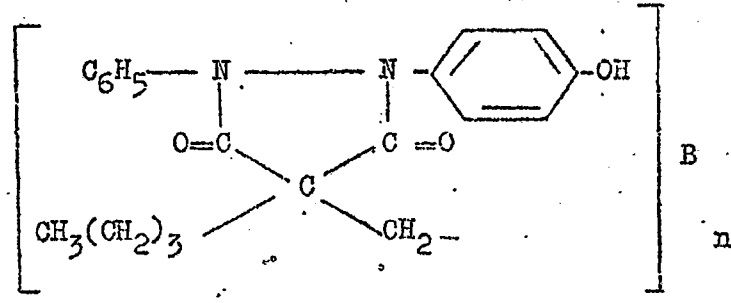
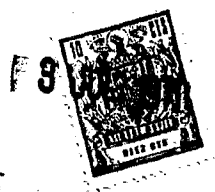
15.

se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia Nº 69 22456 de 3 de Julio de 1969, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de derivados básicos de la 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butyl pirazolidina; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados basicos de la 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butyl pirazolidina, o p-hidroxi-fenil butazona que responden a la fórmula general (I)



en la que:

n es un número entero igual a 1,2,3 ó 4;

B es un radical de monoamina o de poliamina

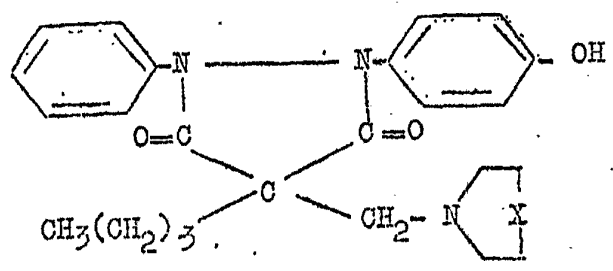
5. secundaria, diamina, triamina o tetramina secundaria, saturada o insaturada;

- bien alifática de cadena recta o ramificada,
- bien alicíclica,
- bien heterocíclica, pudiendo el heterociclo

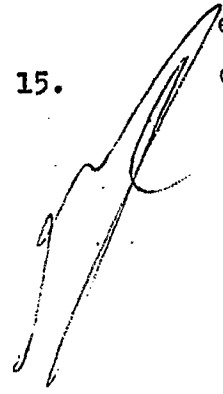
10. comprender uno o varios heteroátomos mas,

mas particularmente de los que responden a la

fórmula



15. en la que X representa el enlace directo entre los átomos de carbono o -O-,  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$  ó  $-CH_2-$ , caracterizado porque se

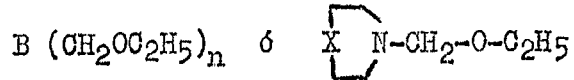


381404



3 JUL 1970

hace reaccionar la p-hidroxi-fenilbutazona con un amino-éter de fórmula general



en la que B,n y X tiene el significado anteriormente indicado.

- 5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se conduce en el seno de un disolvente organico inerte.
- 10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es cloroformo.
- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectua a temperatura ambiente.
- 15. 5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados básicos de la 1-fenil 2-p-hidroxi-fenil 3,5-dioxo 4-n-butil pirazolidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola carp.

Madrid, 3 JUL 1970  
DAUSSE, S.A.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
e. p. Firmado: F. Hernández Ruiz