



19 ES	21	NUMERO 446055	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13, marzo, 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

15 FEB. 1977

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

por "Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias."

71 SOLICITANTE (S)

INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Barcelona, c/Llussá, 15-17

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.

74 REPRESENTANTE

D. Pedro SUGRAÑES FERRER, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

PATENTE DE INVENCION

Por "Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias.

A favor de INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.,
Sociedad Española domiciliada en Barcelona, calle
Illussá nº 15-17

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias con compuestos de carácter ácido, tales como enoles, ácido carboxílicos, etc., las cuales presentan un carácter analgésico-antiinflamatorio con marcadas ventajas en esta terapéutica.

10

En efecto, se ha comprobado que las aminas secundarias, tales como la dimetilamina, la dietilamina, la piperidina, la piperazina, la morfolina, etc., son unas bases suficientemente fuertes como para ionizar y formar derivados salinos con diversos compuestos analgésico-antiinflamatorios de carácter tanto fuerte como debilmente ácido, tales como la 1,2-difenil-4-(3-metil-2-butenil)-3,5pirazolidindiona, la mono(N,N-difenilhidrazida) del ácido (3-metil-2-butenil) malónico, etc.

Estas sales son compuestos cristalinos, estables, con constantes químicas bien definidas e identificativas del producto. En general, la sal del ácido con la amina, especialmente la piperazina, presenta un coeficiente de reparto en agua-grasa que resulta ser más equilibrado (aumentando la hidrosolubilidad) que la del ácido de partida. Esta mayor hidrosolubilidad del componente ácido produce notables modificaciones en el perfil clínico del mismo, modificaciones que ofrecen un considerable interés pues mejoran las características de acción del fármaco. En general, esta modificación del perfil clínico se traduce en un aumento del efecto analgésico sin disminuir el efecto antiinflamatorio y reduciendo los efectos secundarios, especialmente las alteraciones gástricas.

Este tipo de mejoras en la acción de un antiinflamatorio ha sido ya anteriormente observado en otros compues-

tos y trabajos similares. En la presente Patente de Inven-
ción se hace constar un nuevo procedimiento para la obten-
ción de antiinflamatorios, habiéndose podido descubrir que
al efectuar adecuados cambios en las condiciones de reacción,
5 como por ejemplo el hecho de aumentar la temperatura, el
hecho de bajarla, y el hecho de cambiar el carácter polar
del disolvente reduciéndolo a un mínimo, los rendimientos
se transforman en prácticamente cuantitativos (95-99% en el
ejemplo 4; 84-92% en el ejemplo 5) cuando que anteriormente
10 se conseguían tan sólo del 73-78% o del 31% (respectivamen-
te). Esto supone una mejora sustancial en el aprovechamiento
de las materias primas y de las instalaciones industriales,
con las consiguientes ventajas económicas que siempre redun-
dan en beneficio del consumidor.

15 En el caso de salificación de derivados de pirazo-
lidindiona, el procedimiento consiste esencialmente en poner
en contacto y hacer reaccionar las cantidades adecuadas del
producto ácido correspondiente con la amina secundaria, en
el seno de un disolvente prácticamente apolar, tal como
20 hexano, heptano, éteres de petróleo, etc., del que la sal
puede separarse por simple filtración. La reacción se efec-
tua normalmente a la temperatura de ebullición del disolven-
te, no siendo necesario en general el sobrepasar los 100°C.
El compuesto ácido en cuestión se usa en su forma libre y la
25 amina se usa anhidra y también en forma libre.

En el caso de derivados malónicos, el procedi-
miento es más amplio, o bien siendo como el anteriormente

descrito, o bien pudiéndose usar como disolvente aquellos más polares, como por ejemplo el agua misma. La temperatura puede ser la ambiente o superior, la sal puede obtenerse o bien filtrando directamente, o bien concentrando la disolución previamente y filtrando después.

El compuesto ácido puede estar en forma libre o salificado con un ión metálico alcalino o alcalinotérreo. La amina puede estar en forma anhidra, o bien hidratada, o salificada con un ácido inorgánico. La elección de la forma en que intervienen el compuesto ácido y la amina, las proporciones y el disolvente, están muy relacionadas con el compuesto a obtener. De manera general, aunque no excluyente, puede decirse que es más adecuado el empleo de un disolvente orgánico cuando se emplean los reaccionantes en su forma libre y emplear como disolvente el agua o mezclas acuosas cuando se emplean los reaccionantes en forma salificada.

Se reseñan a continuación varios ejemplos que indican con detalles el nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias objeto de la presente Patente de Invención, siendo los mismos de carácter no limitativo en lo que concierne a la esencialidad de la misma.

Ejemplo 1:

Obtención de la Mono (N,N-difenil hidrazida) del ácido (3-metil-2-butenil)malónico, sal cálcica: Se disuelven 9,5 g. (0,030 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3-metil-2-butenil)pirazolidina en 37,5 ml. de hidróxido sódico 0,8 N

(0,030 moles). Esta mezcla se hierve a reflujo durante 23 horas se deja enfriar, se filtra y las aguas de filtrado se extraen con 3 x 30 ml. de éter. El extracto acuoso se calienta entonces a 45-50°C. añadiéndosele entonces gota a gota y agitando 5 1,5 g. (0.0135 moles) de cloruro cálcico disuelto en 6 ml. de agua. Se forma así un precipitado blanco que se filtra, se lava con agua y se seca. Por tanto el ejemplo consiste en saponificar con un hidróxido metálico alcalino o alcalino-térreo la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3-metil-2-butenil)pirazolidina y a continuación metatetizar o no el ión metálico 10 en cuestión.

Rendimiento 9,72 g. (0,0136 moles) 91%.

Sólido blanco entre 146° y 162°C amarillea.

Análisis elemental: % hallado		% calculado	
15	C	67,03	67,21
	H	6,02	5,92
	Ca	5,97	5,61
	N	7,86	7,84

IR (KBr) = bandas fuertes a 1640, 1600, 1497, 20 1374, 745 y 688 cm^{-1} .

Ejemplo 2:

Obtención de la Mono(N,N'-fenilhidrazida) del ácido (3-metil-2butenil)malónico; sal de piperazina.

Se mezclan 7,8 g. (0,011 moles) de la sal cálcica 25 descrita en el ejemplo anterior con 30 ml. de HCl 1N y con

100 ml. de acetato de etilo. La mezcla se agita 2 horas y se separan entonces las dos fases. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta la sequedad, obteniéndose 7,4 g. del ácido libre crudo. Este crudo se disuelve
5 en 30 cc. de acetato de etilo. Esta solución se vierte gota a gota sobre otra de 4,3 g. (0,022 moles) de piperazina hexahidratada en 180 ml. de acetato de etilo. Acabada la adición queda una solución clara. Se deja una noche agitando a temperatura ambiente, formándose así un precipitado
10 blanco que se filtra, lava y seca.

Rendimiento 8,84 g. (0,010 moles) 91%

Sólido blanco p.f. 126-8°C.

	Análisis elemental	% hallado	% calculado
	C	67,90	67,90
15	H	7,86	7,60
	N	13,11	13,20

IR (KBr): bandas fuertes a 1660, 1640, 1600 y 1590 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) = δ arilo y NH = 6,95 (centro aritmético del complejo aromático); δ olefínico = 5,03 (triplete); δ metino = 3,71 (triplete); δ metilenos : 2,52; δ metilos = 1,5 (doblete).

Ejemplo 3:

25 Obtención de la Mono(N,N'-difenilhidrazida) del ácido n-butilmalónico; sal de piperazina: Se prepara el ácido correspondiente a partir de 4,9 g. (0,0071 moles) de

su sal cálcica en forma análoga a la del ejemplo anterior. Este ácido se hace reaccionar con 2,9 g. (0,0149 moles) de piperazina hexahidratada en forma igual a la descrita en el ejemplo anterior. Dicho procedimiento consiste por tanto, en preparar sales entre aminas secundarias y las mono(N,N'-
5 -difenilhidrazidas) de los ácidos n-butilmalónico y (3-metil-2-butenil)malónico, consistente en metatetizar el ión alcalino o alcalineotérreo en una sal de cualquiera de ellos por la amina secundaria en cuestión.

10 Rendimiento 5,33 g. (0,0124 moles) 87%
Sólido blanco p.f. 134-5°C.
IR (KBr) = bandas fuertes a 1665, 1590, 1498 y 1352 cm⁻¹.
15 RMN(CDC1₃) = δ arilo y NH = 7,04 (centro aritmético de bandas); δ metino = 3,82; δ alifáticos = 1,81; 0,16 y 0,73 (todas complejas).

Ejemplo 4:

Obtención de la 1,2-Difenil-3,5-dioxo-4-(3-metil-2-butenil)pirazolidina; sal de piperazina.

20 Se suspenden 48,0 g. (0,150 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3-metil-2-butenil) pirazolidina junto con 13,5 g. (0,16 moles) de piperazina anhidra en 500 cc. de éter de petróleo 65-80°. Esta suspensión se hierve a reflujo durante 2 horas, a continuación se filtra, se lava con
25 éter de petróleo y se seca. Consiste por tanto este ejemplo

5 en preparar sales simples de la 1,2-Difenil-3,5-dioxo-4-(3¹-metil-2¹-butenil)pirazolidina con aminas secundarias y que se caracteriza por ser realizado en disolventes apolares a su temperatura de ebullición con rendimientos prácticamente cuantitativos.

Se obtienen de esta forma 59,6 g. (0,147 moles) 98% del compuesto titular.

Compuesto cristalino blanco, p.f. 139-141°C.

	Análisis elemental	% hallado	% calculado
10	C	70,78	70,94
	H	7,28	7,28
	N	13,71	13,79

IR (KBr) = bandas intensas a 1590, 1535, 1270, y 1130 cm^{-1} .

15 RMN (CDCl_3) = δ arilo = 7,19 (centro aritmético de complejo aromático); δ NH = 6,15; δ protón olefínico = 5,22 (tripleto); metileno prenilico y metilenos piperazina = 2,70; δ metilos geminales = 1,65.

UV (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ nm}$; $\log. \epsilon = 3,7$.

20 Ejemplo 5:

Obtención de la 1,2-Difenil-3,5-dioxo-4-(3¹-metil-2¹-butenil)pirazolidina; sal doble de peperazina: Se disuelven 20,0 g. (0,0625 moles) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(3¹-metil-2¹-butenil)pirazolidina en 200 ml. de acetona caliente, añadiéndose a esta otra solución de 6,1 g. (0,0313 moles) de

25

piperacina hexahidratada en 50 ml. de acetona. Se filtra la solución en caliente dejándose enfriar a continuación, una vez a temperatura ambiente se deja en nevera 2 horas. Los cristales así obtenidos se filtran, se lavan con acetona y se secan. Es por tanto este ejemplo un modo de preparar sales dobles de aminas secundarias con 1,2-Difenil-3,5-dioxo-4-(3-metil-2-butenil)pirazolidina y que se caracteriza por ser realizado a temperaturas bajas con rendimientos casi cuantitativos.

10	Se obtienen 21,3 g. (0,0286 moles)	92%
	Sólido blanco, p.f. 144,0-144,5°C.	
	Análisis elemental:	% hallado % calculado
	C	70,79 70,97
	H	6,86 6,99
15	N	11,21 11,29

Ir (KBr) = bandas intensas a 1590, 1500 y 1270 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) = δ arilo = 7,17 (centro aritmético del complejo aromático); δ protón olefínico = 5,12 (triplete); δ metileno prenilico y metilenos piperazina = 2,72; δ metilos geminales = 1,61.

UV (etanol) = λ_{max} = 268 nm.; log. = 3,8

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten cambiándola o modificándola a su propia esencialidad.

5

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1.- Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias tales como la dimetilamina, la dietilamina, la pirrolidina, la piperacina, la morfolina, etc., caracterizado porque las mismas se consiguen haciendo reaccionar tales aminas secundarias con compuestos de carácter ácido, tales como enoles o ácidos carboxílicos en un disolvente apolar según se trate de derivados de la pirazolidindiona y/o disolvente polar según se trate de derivados malónicos.

15

2.- Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias según 1, caracterizado porque el compuesto ácido puede estar en forma libre o salificado con un ión metálico alcalino o alcalinotérreo.

20

3.- Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias, según las anteriores reivindicaciones, caracte-

rizado porque la amina secundaria puede estar en forma anhidra o bien hidratada, o salificada con un ácido inorgánico.

4.- Nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminas secundarias según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque preferentemente se emplea un disolvente orgánico cuando se usan los reaccionantes en su forma libre o bien se emplea como disolvente el agua o mezclas acuosas cuando se usan los reaccionantes en forma salificada.

5.- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE AMINAS SECUNDARIAS.

Consta la presente Patente de Invención de once páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 13 de marzo de 1976
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.
p.d.

PEDRO SUGRAÑES FERRER
p.p.


Fdo. Pedro Sugañes Ferrer