

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 545 487

②1 N° d'enregistrement national :

84 06885

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 231/26; A 61 K 31/415, 31/63; C 07 D 143/80.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 3 mai 1984.

③0 Priorité : CH, 6 mai 1983, n° 2486/83-0.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 45 du 9 novembre 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *MASSAGUE VENDRELL Antonio Javier, MASSAGUE VENDRELL Juan.* — ES et *LIEBHERR SA.* — CH.

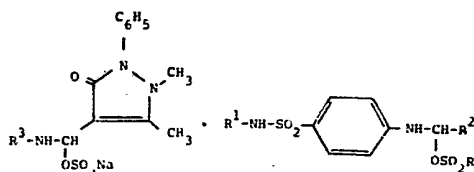
⑦2 Inventeur(s) : Antonio Javier Massague Vendrell et Juan Massague Vendrell.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Novapat-Chereau.

⑤4 Combinaison hydrosoluble de diméthyl-1,5-phényl-2-pyrazol-3-one et de sulfamide et procédé pour sa préparation.

⑤7 Combinaison hydrosoluble de diméthyl-1,5-phényl-2-pyrazol-3-one (composé connu, par exemple, sous le nom de « Phénazone ») et de sulfamide, constituée par un composé salin de formule générale :

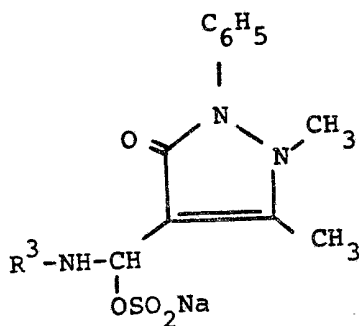


dans laquelle R est un atome de métal alcalin et R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste aliphatique, aromatique, hétérocyclique ou un groupement d'au moins deux de ces restes. Cette combinaison permet d'obtenir simultanément les effets thérapeutiques de la phénazone et d'une sulfamide, tout en se prêtant à la préparation d'une solution aqueuse stable renfermant le principe actif sous une forme facilement hydrolysable dans l'organisme.

La présente invention a pour objet une combinaison hydrosoluble de diméthyl-1,5-phényl-2-pyrazol-3-one (composé connu, par exemple, sous le nom de "Phénazone" ou d'"Antipyrine") et de sulfamide ainsi qu'un procédé
5 de fabrication de cette combinaison.

L'utilisation des sulfamides, sous forme de sels sodiques, en médecine humaine et vétérinaire, est considérablement gênée par le fait que la forte alcalinité de tels sels
10 les rend impropres à l'emploi dans des médicaments destinés à être administrés par voie orale ou parentérale. En effet, les solutions aqueuses de ces sels sont instables et s'altèrent au simple contact de l'air ainsi qu'en présence des sels contenus dans l'eau de boisson.
15 En outre, en cas d'administration par voie parentérale, ces sels sont susceptibles de provoquer une forme irritation des tissus qui peut aller jusqu'à la dégénérescence et la nécrose de ces derniers.

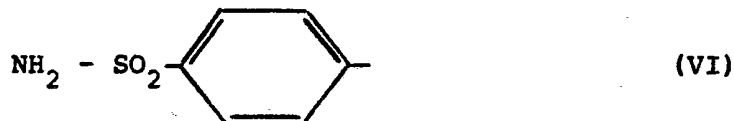
20 D'autre part, on connaît des composés de formule générale :



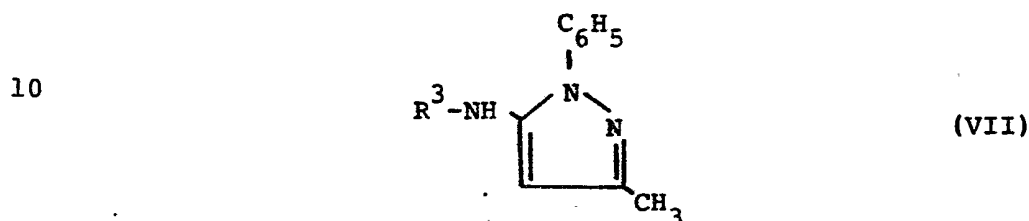
(V)

25

dans laquelle R^3 est un reste provenant d'une molécule de sulfamide, par exemple le reste ayant la formule



ainsi que des composés de formule générale

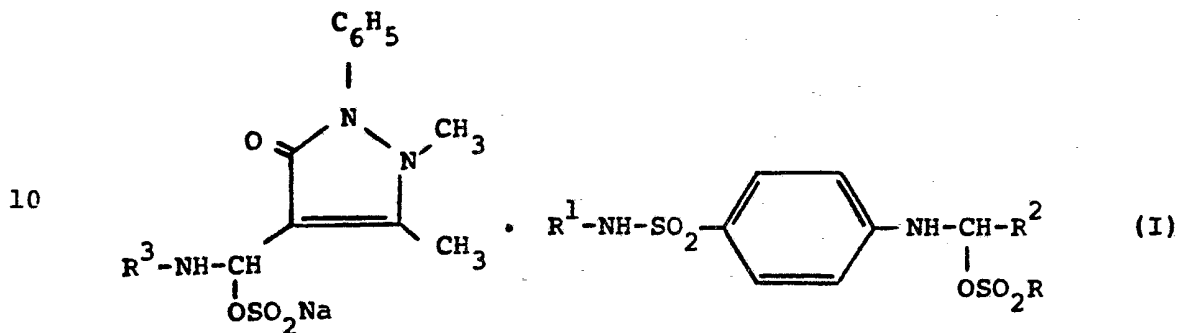


15 dans laquelle R^3 a la même signification que dans la formule (IV) indiquée ci-dessus. Ces composés présentent l'avantage de permettre de combiner en un seul médicament les effets antibactériens des sulfamides et les effets analgésiques et antipyrétiques de la phénazone. Les composés de formule (V) sont décrits dans le brevet des
20 Etats-Unis d'Amérique No 2 650 219 et les composés de formule (VII), qui sont commercialisés sous le nom de sulfaméthylphénazole sont décrits, par exemple, dans la publication suivante : Crippa, Garneri, Gazz. Chim. Ital. 85, 199 (1955) et font l'objet du brevet
25 britannique No 848 627.

L'invention a pour but de fournir une combinaison hydrosoluble de "phénazone" et de sulfamides, permettant d'obtenir simultanément les effets thérapeutiques de
30 la phénazone et d'une sulfamide, cette combinaison étant sous une forme qui se prête à la préparation d'une solution aqueuse stable renfermant le principe actif sous une forme facilement hydrolysable dans l'organisme afin de faciliter, respectivement, son administration et

son assimilation par l'organisme.

A cet effet, la combinaison selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est constituée par un composé
5 salin de formule générale :



15 dans laquelle R est un atome de métal alcalin et R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste aliphatique, aromatique, hétérocyclique ou un groupement d'au moins deux de ces restes.

20 De préférence, R est le sodium tandis que le reste R¹ est l'hydrogène ou un groupe choisi parmi les suivants : 4,6-diméthyl-2-pyrimidyl; 6-méthoxy-3-pyridazinyl et 2-thiazolyl le reste R₂ étant l'hydrogène ou l'un des groupes suivants : méthyl; éthyl et phényl-éthylène.

25 Il est à remarquer que la combinaison selon l'invention se présente sous forme d'une poudre blanche ou jaunâtre, facile à manipuler et à conserver, alors que les simples mélanges de phénazone avec les dérivés obtenus par la
30 réaction de composés aldéhydo-bisulfite avec les sulfamides sont sous forme de conglomerats caoutchouteux qui sont impropres à l'emploi en tant que substance active de médicaments. D'autre part, les solutions
35 aqueuses de cette combinaison sont complètement transparentes et restent stables pendant une période pratiquement illimitée, ce qui facilite leur administration aussi

bien par voie orale que par voie parentérale. Au contraire, les solutions aqueuses des composés obtenus par réaction des composés aldéhydo-bisulfitiques avec les sulfamides correspondantes, par exemple le dérivé disulfitique de sulfaméthoxypyridazine méthane (obtenu par réaction de dérivés bisulfitiques sodiques de formaldéhyde avec la sulfaméthoxypyridazine (4-amino-N-(6-méthoxy-3-pyridazinyl) benzène sulfonamide)) précipitent spontanément au bout de quelques heures après leur préparation.

Le procédé de fabrication de la combinaison selon l'invention présente les caractéristiques spécifiées dans la revendication 2.

Ce procédé consiste donc à provoquer la salification de la phénazone par un dérivé aldéhydo-bisulfitique alcalin de sulfamide. La préparation de ces dérivés aldéhydo-bisulfitiques alcalins de sulfamide est effectuée de manière connue en soi, par exemple en faisant réagir, en milieu aqueux, un dérivé bisulfitique alcalin d'un aldéhyde, par exemple le composé bisulfitique sodique du formaldéhyde ou de l'acétaldéhyde sur la sulfamide correspondante.

25

Exemple 1

Combinaison hydrosoluble de "phénazone" et de "sulfaméthoxy-
ypyridazine" (4-amino-N-(6-méthoxy-3-pyridazine) benzène
sulfonamide)

30

On dissout 28 g de sulfaméthoxypyridazine et 13,4 g de dérivé bisulfitique sodique de formaldéhyde dans 100 ml d'eau puis on chauffe, à 60°C, pendant 15 minutes, la solution ainsi obtenue et on ajoute ensuite lentement,

au milieu réactionnel, 18,8 g de "phénazone" en solution dans 50 ml d'eau.

On laisse réagir pendant 30 minutes à 60°C, tout en
5 agitant puis on décolore le milieu réactionnel au moyen
de charbon actif et on filtre à chaud. Après quoi, on
concentre le filtrat sous vide, en veillant à ce que
la température ne dépasse pas 60°C, pendant cette
opération. On obtient 56,5 g de produit final, sous
10 forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau à la
température ambiante.

Exemple 2

15 Combinaison hydrosoluble de "phénazone" et de "sulfaméthazine" (4-amino-N-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)benzène sulfonamide.

On dissout 27,8 g de sulfaméthazine et 15,7 g de dérivé
bisulfite sodique d'acétaldéhyde dans 50 ml d'eau
20 puis on chauffe à 50°C pendant 30 minutes. Après quoi,
on décolore le milieu réactionnel avec du charbon actif
et on le filtre à chaud. On refroidit, à 10°C, la
solution ainsi obtenue et on précipite le produit de la
réaction par addition d'alcool éthylique. On filtre le
25 précipité et on le lave à l'éthanol. On obtient ainsi
38,7 g de dérivé bisulfite sodique de sulfaméthazine-
éthane.

On dissout ensuite la totalité de ce dernier dérivé
30 dans 50 ml d'eau à 60°C et on ajoute lentement à la
solution ainsi obtenue 18,40 g de "phénazone" en solution
dans 50 ml d'eau.

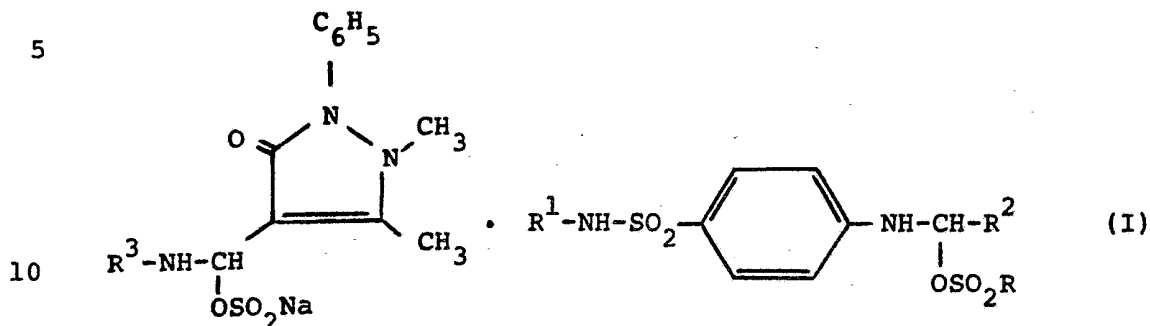
On laisse réagir pendant 30 minutes, en maintenant la
35 température à 60°C, tout en agitant, puis on décolore le

- 6 -

milieu réactionnel avec du charbon actif et on le filtre à chaud . On lyophilise le filtrat ce qui permet d'obtenir 56 g de produit final sous forme d'une poudre blanche.

REVENDECATIONS

1. Combinaison hydrosoluble de diméthyl-1,5-phényl-2-pyrazol-3-one et de sulfamide, caractérisée en ce qu'elle est constituée par un composé salin de formule générale :

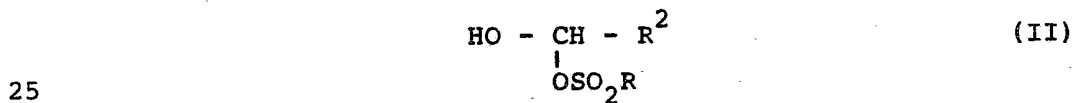


dans laquelle R est un atome de métal alcalin et R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste aliphatique, aromatique, hétérocyclique ou un groupement d'au moins deux de ces restes.

15

2. Procédé de fabrication d'une combinaison hydrosoluble de diméthyl-1,5-phényl-2-pyrazol-3-one et de sulfamide, répondant à la formule (I), spécifiée dans la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un dérivé bisulfite alcalin d'aldéhyde, ayant la formule :

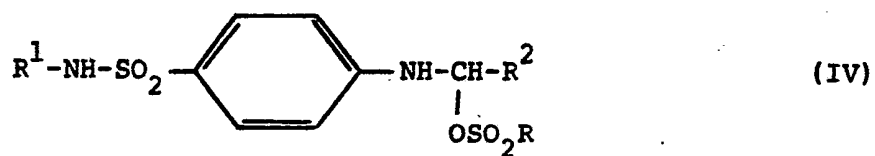
20



avec une sulfamide de formule générale :



R, R¹ et R² ayant les significations indiquées dans la revendication 1, de façon à former un dérivé aldéhydo-bisulfite alcalin de sulfamide, ayant la formule générale :



5 et que l'on provoque la salification de la diméthyl-1,5-
phényl-2-pyrazol-3-one par le dérivé de formule (IV)
ainsi obtenu, en maintenant la température de réaction
à une valeur inférieure aux températures de polymérisa-
tion des composés de départ, de façon à former le composé
10 salin répondant à la formule (I).