



BR. 1955

221284

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-DIFENIL-3,5-
-DIOXO-PIRAZOLIDINAS SUBSTITUIDAS, Y DE SUS SALES", a fa-
vor de J. R. GEIGY A.G., de nacionalidad suiza, residente
en BASILEA, Suiza.

= . =



221284

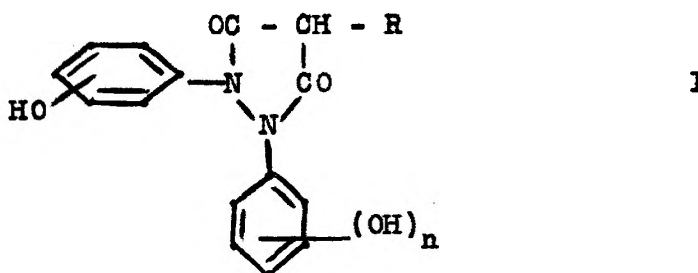
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina con acción analgésica, antipirética y, particularmente, antiflogística, a sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, así como a su preparación.

5.

La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina ha llegado a obtener gran importancia como medicamento para el tratamiento de enfermedades reumáticas. Compuestos análogos que contienen uno o varios grupos hidroxilo en uno o ambos radicales fenilo y que corresponden a la fórmula general

10.



o a sus formas tautómeras, en la cual significan

R un radical hidrocarburo con a lo menos 2 átomos de carbono, en el cual ciertos grupos metileno pueden estar reemplazados, asimismo por O, o S, pudiendo estar asimismo halogenosustituído un núcleo de benceno eventual, y

15.

n 0 - 1,

en cambio, no han llegado a ser conocidos hasta el presente.

Los compuestos antes definidos pueden ser obtenidos, en principio, por condensación de derivados aptos para reaccionar, de ácidos malónicos sustituidos de modo correspon-

20.

221284



- diente, con derivados funcionales de oxi-hidrazobencenos en los cuales el grupo hidroxilo o los grupos hidroxilo están cerrados por enlaces de la naturaleza de ésteres, acetales, o éteres, estando por consiguiente protegidos, en el transcurso de la condensación, contra reacciones secundarias con el derivado del ácido malónico, como asimismo contra la oxidación.
5. Después de efectuada la condensación estos radicales en posición orto han de ser disociados sin que sea afectada la molécula restante. Los derivados funcionales de los oxi-hidrazobencenos, por lo tanto deben, por una parte, ser estables en la condensación, por la otra, los O-substituyentes deben ser fácilmente disociables posteriormente en los productos reaccionales. De modo más general corresponden a esta condición ciertos éteres aralifáticos de oxi-hidrazobencenos, particularmente mono- o di-benciloxi- o -benzhidriloxi-hidrazobencenos que pueden ser condensados fácilmente, tanto con ésteres malónicos substituídos, mediante agentes de condensación alcalinos, como asimismo con halogenuros de ácido malónico substituídos, por ejemplo en presencia de piridina, a dioxo-pirazolidinas aralcoholoxi-fenil-substituídas que pueden ser transformadas por hidrogenólisis mediante hidrógeno activado catalíticamente, en oxicompuestos que responden a la fórmula general I. Para la condensación con ésteres malónicos substituídos son apropiados, a consecuencia de su estabilidad frente a los medios de condensación alcalinos, asimismo los derivados de oxi-hidrazobencenos en los que el grupo hidroxilo o los grupos hidroxilo están enlazados a modo de acetal, y dan productos de condensación que pueden ser transformados fácilmente por hidrólisis con ácidos, en compuestos de la fórmula general I. Además se puede condensar acetales de oxi-hidra-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

221284



- bencenos en presencia de medios que fijan ácidos, por ejemplo piridina; asimismo, con halogenuros de ácidos malónicos substituídos. Las condensaciones con ésteres de oxihidrazobencenos no pueden ser llevadas a cabo en medio alcalino, razón por la cual estos compuestos pueden ser condensados únicamente con halogenuros de ácidos malónicos substituídos, por ejemplo en presencia de bases orgánicas terciarias, como piridina, en calidad de medios que fijan ácidos, después de lo cual se puede obtener igualmente los compuestos que responden a la fórmula general I, por saponificación, de preferencia en medio alcalino.
- 5.
- 10.

- Mientras que las modalidades de preparación señaladas hasta ahora, parten de derivados del ácido malónico que ya contienen el radical R, no obstante resulta posible también, utilizar en todas las reacciones de formación de anillo antes indicadas, derivados funcionales del ácido malónico no substituído, por ejemplo dietiléster malónico o dicloruro del ácido malónico. Entonces se llega a derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina con posición 4 no substituída, es decir con un grupo metileno, apto para reaccionar. Estos compuestos pueden ser condensados con apropiados aldehidos y cetonas, y en la hidrogenación, que puede tener lugar simultáneamente o después de la condensación, dan derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina que contienen, en posición 4, un radical R que está enlazado con el anillo de pirazolidina mediante un átomo de carbono primario o secundario. La hidrogenación puede tener lugar, asimismo, simultáneamente con la liberación hidrogenolítica de los grupos hidroxilo, por lo cual la introducción del radical R después del cierre de anillo de la manera antes indicada es de interés, ante todo, cuando se emplea aralcoholoxi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

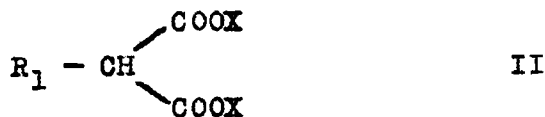
221284



-hidrazobencenos como materias de partida.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, por lo tanto, se caracteriza porque se condensa en presencia de un agente de condensación alcalino, un éster malónico correspondiente a la fórmula general

5.



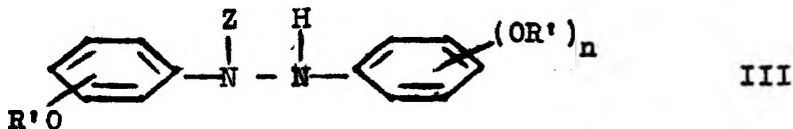
en la cual significan

R_1 hidrógeno o un sustituyente R según la definición anterior, y

X un radical alcoílo inferior o un radical fenilo,

10.

con un derivado de un oxihidrazobenceno que corresponde a la fórmula general



en la cual significan

R' un radical aralifático dissociable por hidrogenólisis, particularmente un radical bencilo o benzhidrilo, o un radical alfa-alcoxi-alcoílo, en el cual ciertos grupos alcoxi y alcoílo pueden estar enlazados, asimismo, entre sí para formar un anillo;

15.

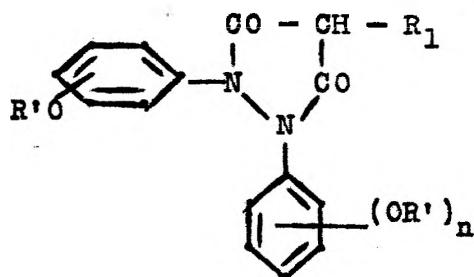
Z hidrógeno, o un radical acilo fácilmente dissociable, y

n 0 - 1,

20.

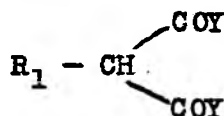
a un compuesto correspondiente a la fórmula general

221284



IV

o porque se condensa, en presencia de un medio que fija ácidos, un halogenuro de ácido malónico de fórmula general



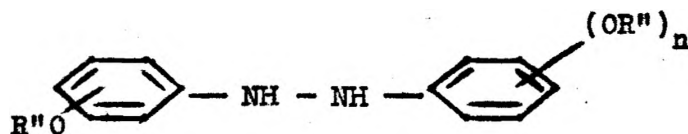
V

en la cual

R₁ tiene el significado antes indicado, significando

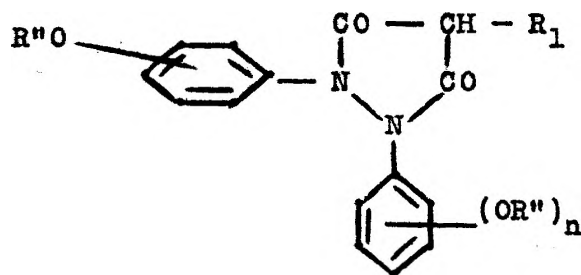
5. Y cloro o bromo,

con un derivado de un oxi-hidrazobenceno de fórmula general



VI

en la cual R'' significa un radical acilo fácilmente disociable, o el radical R', a un compuesto de fórmula general



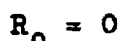
VII

10.

y porque se transforma los productos de condensación, por disociación de los radicales R' o R'', en los compuestos finales con grupos hidroxilo libres de la fórmula I, a cuyo efecto si en los compuestos según la fórmula VII R₁ significa hidrógeno,



se introduce antes el radical R necesario en posición 4, por condensación con aldehidos o cetonas de fórmula general



en la cual significa

5. R_0 el radical divalente geminado correspondiente a un radical primario o secundario R, que contiene un átomo de hidrógeno menos,
- y subsiguiente o simultánea hidrogenación, y a cuyo efecto se puede transformar el enlace doble formado por la condensación de los aldehidos o cetonas, en el enlace simple, también simultáneamente con la eliminación de un sustituyente disociable por hidrogenólisis, de los grupos hidroxilo.
10. Ya se conoce gran número de ésteres malónicos sustituidos que responden a la fórmula II, siendo fácilmente accesibles por transposición de los sodiocompuestos de ésteres malónicos no sustituidos correspondientes, particularmente el dietiléster, con halogenocompuestos correspondientes a las fórmulas generales R-Cl, R-Br, o R-Y. Una parte de los ésteres malónicos sustituidos puede ser preparado, asimismo, con ventaja por condensación de cetonas o aldehidos fácilmente accesibles, con ésteres malónicos, e hidrogenación simultánea o sucesiva. Los ésteres malónicos sustituidos por un radical terciario R, son preparados según otros métodos, igualmente descritos en la literatura, de los cuales se cita por ejemplo, por una parte, la condensación de ésteres fenilacéticos con ésteres oxálicos a ésteres feniloxalacéticos que, durante la destilación se convierten ésteres fenil-malónicos, con disociación de monóxido de carbono, y por la otra, la transposición de ésteres isopropilidenmalónicos con un mol de un halo-
- 15.
- 20.
- 25.

221284

14



- genere de alcoilmagnesio en ésteres alcool-terciario-malónicos. Los halogenuros de ácido malónico substituídos correspondientes a la fórmula general V pueden ser obtenidos a base de los ésteres correspondientes por saponificación alcalina, liberación de los ácidos en frío y tratamiento de los mismos con
5. halogenuros de ácidos inorgánicos, como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo. En los ésteres malónicos substituídos y halogenuros que se emplea en la transposición y, por consiguiente, en
10. los productos finales que responden a la fórmula general I, el radical R puede ser materializado, por ejemplo del modo siguiente: por un radical etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec., butilo terc., amilo, iscamilo, hexilo, alfa-isobutil-etilo, heptilo, beta-etil-hexilo, dodecilo, octadecilo, alilo, buten-2-ilo, metalilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, p-cloro-fenilo, bencilo, p-clorobencilo, m,p-dicloro-bencilo, beta-feniletilo, gamma-fenil-propilo, o gamma-fenil-butilo; por un radical metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butoxi-, ciclohexiloxi-, fenoxi-,
20. p-clorofenoxi-, o,p-dicloro-fenoxi-, p-metil-fenoxi-, benciloxi- y p-clorobenciloxi-metilo, -etilo, -propilo, o -butilo, así como por radicales análogos con un átomo de azufre en vez del átomo de oxígeno, como por ejemplo por el radical beta-metilmercapto-etilo, o el radical beta-fenilmercapto-etilo.
25. Con la hidrogenólisis de derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina, cuyo radical R contiene enlaces dobles no aromáticos, éstos pueden ser hidrogenados simultáneamente, pudiendo obtener compuestos con radicales R correspondientes con cadena alifática saturada. Pero, como sea que los apropiados derivados del ácido malónico con radicales R no aromá-
- 30.

221284



5. ticos, no saturados, en la minoría de los casos son más fácilmente accesibles que los compuestos correspondientes sin enlaces dobles no aromáticos en el radical R, resultan los mismos, de poca importancia para la preparación de productos finales con cadena alifática saturada. También para la introducción posterior de radicales R que están exentos de enlaces dobles no aromáticos, el empleo de aldehidos y cetonas que contienen un enlace doble alifático hidrogenable, sólo en pocos casos, en los cuales pueden utilizarse materias de partida de accesibilidad relativamente fácil, como crotonaldehido o aldehido cinámico, resulta de un cierto interés práctico.
- 10.

15. En la preparación de productos finales, en los cuales el radical R debe contener un enlace doble no aromático, se abstendrá ventajosamente de recurrir a procedimientos de preparación de tal naturaleza, los cuales encierran una hidrogenólisis y/o una hidrogenación; lo mismo es válido para la preparación de compuestos con radicales R, en los cuales un grupo metileno está substituído por S.

20. La serie de los mono- y dibenciloxi- y -benz-hidrilo-xi-hidrazobencenos ofrece un gran surtido de materias de partida isómeras. Los hidrazobencenos simétricamente disubstituídos pueden ser obtenidos por ejemplo, de modo conocido, por reducción de mono-benciloxi- o -benzhidrilo-xi-nitrobencenos, o de dibenciloxi- o dibenzhidrilo-xiazobencenos simétricos,
25. con cinc en medio alcalino. Los diaralcoilo-xiazobencenos simétricos, que se necesita al efecto, son bien accesibles a base de nitrofenoles, mediante fusión alcalina potásica y eterificación de Williamson, de los azofenoles obtenidos.

30. Para llegar a monoaralcoilo-xi-hidrazobencenos, o a diaralcoilo-xi-hidrazobencenos no simétricos, se prepara por

221284



- ejemplo, primero por copulación azoica, los oxiazobencenos, dioxiabencenos, o dioxiabencenos parcialmente eterificados que después de eterificación total son reducidos del modo anteriormente indicado. Así se puede obtener por ejemplo p-
5. -oxi-azobenceno por copulación de cloruro de bencen-diazonio con fenol. Si para la copulación con fenol se utiliza cloruros de benciloxi-bencen-diazonio, en lugar del compuesto no substituído, entonces se llega después de la eterificación del segundo grupo oxi, a dibenciloxi-azobencenos con sendos
10. grupos benciloxi en ambos radicales fenilo, si bien, en caso deseado, en diferentes posiciones, es decir, a azobencenos no substituídos simétricamente. Pero también se puede preparar benciloxi-azobencenos no simétricos por calentamiento de mezclas equimoleculares de nitrobenceno o de benciloxi-nitrobenceno con benciloxi-anilinas, o anilina en presencia de alcohol-
15. hidróxidos.

- La formación de enlaces de acetal, así como de enlaces de ésteres tiene lugar, igualmente con ventaja, en la fase azoica. Se obtiene acetales de oxi-azobencenos, por ejemplo, si
20. se calienta oxi-azobencenos en dihidropirano, en presencia de vestigios de pentóxido de fósforo, o si se transpone con un éter vinílico en presencia de vestigios de ácido clorhídrico, o transponiendo azofenolatos de sodio en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, con éteres clorometilalcoólicos. En la
25. transposición con éteres vinílicos se obtiene compuestos en los que R" simboliza un radical alfa-alcoxi etilo; en la transposición con éteres clorometílicos se obtiene compuestos en los que R' significa un radical alcoxi metilo, mientras que en los productos de transposición con dihidropirano, el radical alcohol
30. y el radical alfa-alcoxi están enlazados entre sí formando un



221284

14

anillo, es decir, que R' está materializado por el radical tetrahidropiraniilo-(2). La reducción de estos acetales en acetales de oxi-hidrazobencenos tiene que llevarse a cabo de modo neutro o alcalino, por ejemplo mediante polvo de cinc en lejía de sosa alcohólica.

5.

Para la esterificación de oxi-azobencenos pueden servir los métodos de acilación usuales, por ejemplo haciendo actuar un anhídrido de ácido en presencia de acetato sódico, o un cloruro de ácido en lejía alcalina acuosa o en piridina.

10.

La reducción de los aciloxiazobencenos debe tener lugar del modo más neutro posible, por ejemplo incorporando primero el aciloxiazobenceno y polvo de cinc en un disolvente apropiado, adicionando paulatinamente bajo agitación, ácido acético glacial, hasta que la solución se ha vuelto incolora, separando

15.

inmediatamente del cinc por aspiración. Asimismo se puede transformar por hidrogenación catalítica los acetales y ésteres de mono- y dioxi-azobencenos en los respectivos hidrazobencenos, a cuyo efecto se debe procurar interrumpir la reacción en tiempo oportuno después de la absorción de un mol de

20.

hidrógeno, para evitar la disociación de los hidrazobencenos en las correspondientes aminas.

Con los hidróxidos alcalinos los nuevos compuestos forman sales monobásicas, solubles bastante fácil, hasta fácilmente. Las soluciones de los mismos pueden ser preparadas

25.

directamente por disolución de los nuevos compuestos en la cantidad calculada de lejía alcalina, es decir en soluciones de hidróxido de litio, de sodio, o de potasio. Los nuevos compuestos empero se disuelven, asimismo, en soluciones de carbonato alcalino. Basándose en esta última circunstancia,

30.

así como en comparaciones con compuestos análogos sin grupos

221284

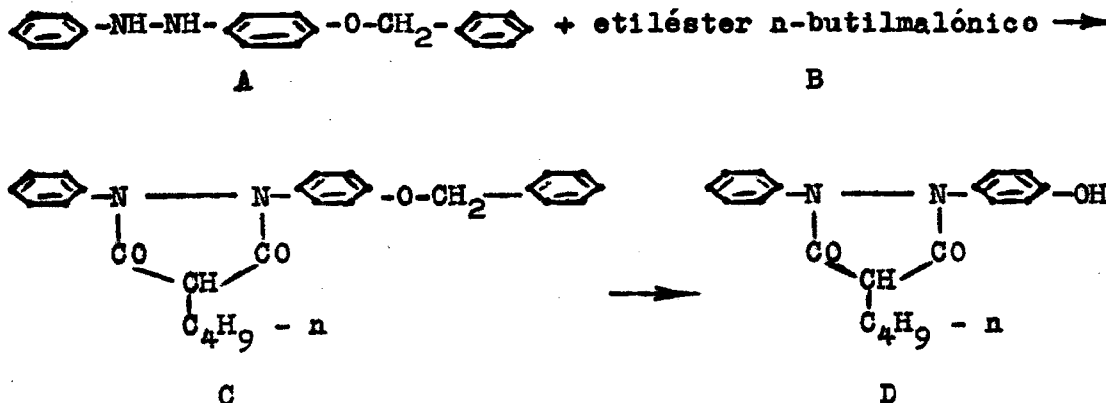


hidroxi fenólicos, se puede concluir que la formación de sales monobásicas tiene lugar por substitución del átomo de hidrógeno del anillo de pirazolidina.

5. Las soluciones de las sales alcalinas de los nuevos compuestos presentan una reacción alcalina solamente débil, y resultan, por lo tanto, bien apropiadas para la inyección.

10. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En ellos, las partes significan partes en peso; éstas están en la misma proporción con las partes en volumen que el gramo con el centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1



15. A una solución de 4,6 partes de sodio en 92 partes en volumen de alcohol absoluto se hace afluir 43.2 partes de dietiléster n-butil-malónico (B), se adiciona 39 partes de p-benciloxi-hidrazobenceno (A) (punto de fusión 88-90°), se destila aproximadamente 2/3 del alcohol y se mezcla con 92 partes en volumen de xilol absoluto. Sin separar el refrigerante, dirigido hacia abajo, la mezcla es agitada durante 12 horas a una temperatura de baño de 140-145°. Se enfría a 0-5°, se adiciona 100 partes de hielo, se separa del xilol, se extrae aún dos veces con cloroformo, se acidifica a 0-5° al

20.



congo mediante ácido clorhídrico 6n, se recoge el precipitado en cloroformo, se lava la solución obtenida dos veces con agua, seguidamente con solución de cloruro sódico, se seca la misma sobre sulfato sódico y evapora al vacío (baño 20°).

5. El residuo es recristalizado de alcohol y suministra 1-(p-benciloxifenil)-2-fenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina (C) como agujitas blancas de punto de fusión 132 - 133°.

10. Se suspende 16.6 partes de este compuesto en 166 partes en volumen de acetato de etilo y se hace actuar hidrógeno en presencia de 16,6 partes de níquel de Raney a temperatura ambiente y presión atmosférica.

15. Al cabo de 6 horas ha quedado absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. El residuo obtenido después de filtración y concentración, es recogido en benceno y extraído dos veces con solución diluída de carbonato sódico, después de lo cual el extracto alcalino es acidificado al congo con ácido clorhídrico 6n y el precipitado es recogido en éster acético. La solución obtenida es lavada dos veces con solución de cloruro sódico, secada con sulfato sódico y evaporada.

20. El residuo es recristalizado de una mezcla de éter y éter de petróleo. La 1-(p-oxi-fenil)-2-fenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina (D) funde a 124-125°.

E J E M P L O 2

25. En una solución de 4.6 partes de sodio en 92 partes en volumen de alcohol absoluto se hace afluir 43.2 partes de dietiléster n-butyl-malónico, se adiciona 53 partes de m,m'-bis-benciloxi-hidrazobenceno (punto de fusión 109-110°), se destila aproximadamente 2/3 del alcohol y se mezcla con 92 partes en volumen de xilol absoluto. Sin separar el refrigerante, dirigido hacia abajo, la mezcla es agitada durante 12
- 30.



2212

14 A

- horas a una temperatura de baño de 140-145°. Se enfría a 0-5°, se adiciona 100 partes de hielo, se separa del xilol, se extrae aún dos veces con cloroformo, se acidifica a 0-5° al congo con ácido clorhídrico 6n, se recoge el precipitado en
5. cloroformo, se lava dos veces con agua la solución obtenida, seguidamente con solución de cloruro sódico, secándola sobre sulfato sódico, y se evapora al vacío (baño 20°). El residuo es recristalizado de alcohol y suministra 1,2-bis-(m-benciloxi-fenil)-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina como masa cristalina blanca, enmarañada de punto de fusión 104°.
10. Se suspende 8.2 partes del dibenciloxicompuesto en 82 partes de acetato de etilo y se hace actuar hidrógeno en presencia de 8.2 partes de níquel de Raney a temperatura ambiente y presión atmosférica.
15. Al cabo de 8 1/2 horas la cantidad calculada de hidrógeno ha quedado absorbida. La solución, filtrada y concentrada, es sacudida con solución de carbonato sódico diluída y benceno, con lo cual se cristaliza una sal sódica. Esta es filtrada por aspiración, lavada con un poco de agua, suspendida en éter y sacudida con ácido clorhídrico diluído, hasta
20. que hayan desaparecido los cristales. La solución etérea es lavada con solución de cloruro sódico, secada con sulfato sódico y evaporada. El residuo es recristalizado de metanol/agua. La 1,2-bis-(m-oxi-fenil)-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina
25. forma cristales granulados que funden a 194-195°. La 1-(m-oxi-fenil)-2-fenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina es obtenida de modo análogo. Punto de fusión del m-benciloxihidrazobenceno, aproximadamente 70° (no recristalizado) y de la 1-(m-benciloxi-fenil)-2-fenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina 124-
30. -125°. La hidrogenación transcurre asimismo, exactamente de

221284



modo análogo empleando 0.7 parte de benciloxi-compuesto, 14 partes de acetato de etilo, 0.7 parte de níquel de Raney. Queda terminada al cabo de 4 1/2 horas, después de lo cual se recristaliza de metanol-agua. Punto de fusión 137-139°.

5. De modo igual se puede preparar, por ejemplo, también la 1,2-bis-(m-oxi-fenil)-4-isopropil-3,5-dioxo-pirazolidina por empleo de 40.4 partes de dietiléster isopropilmalónico, en lugar del dietiléster n-butilmalónico; la 1,2-bis-(m-oxi-fenil)-4-n-dodecil-3,5-dioxo-pirazolidina, partiendo de 65.6 partes de dietiléster n-dodecilmalónico; la 1,2-bis-(m-oxi-fenil)-4-ciclohexil-3,5-dioxo-pirazolidina, partiendo de 48.4 partes de dietiléster ciclohexilmalónico y la 1,2-bis-(m-oxi-fenil)-4-(gamma-fenil-propil)-3,5-dioxo-pirazolidina, partiendo de 55.6 partes de dietiléster (gamma-fenil-propil)-malónico.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3

- Se hace reaccionar hidrógeno con una solución de 12 partes de p-acetoxi-azobenceno (punto de fusión 91-92°) en 60 partes en volumen de acetato de etilo, en presencia de 1.4 partes de catalizador de carbón-paladio (al 3% aproximadamente), a temperatura ambiente y presión atmosférica. Al cabo de tres días han quedado absorbidas 1100 partes en volumen y la solución ha quedado incolora. Después de la filtración, concentración bajo nitrógeno al vacío, y recristalización de metanol/agua, se obtiene el p-acetoxi-hidrazobenceno en forma de cristales blancos del punto de fusión 120°.
- 20.
- 25.

- Una solución de 8 partes de p-acetoxi-hidrazobenceno en poco cloroformo absoluto, es incorporada a gotas a 0-5°, en una mezcla, preparada igualmente en frío, de 5.8 partes en volumen de piridina absoluta y 6.5 partes de dicloruro del
- 30.

221284



5. ácido butilmalónico en 120 partes en volumen de cloroformo absoluto, agitando seguidamente durante 12 horas a temperatura ambiente. Se sacude repetidas veces con ácido clorhídrico 0.1n y con solución de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico, y se evapora al vacío. El aceite bruto obtenido suministra, al cristalizar de metanol, la 1-(p-acetoxi-fenil)-2-fenil-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina como agujas blancas de punto de fusión 135-136°.

10. 1.83 partes de este compuesto son disueltas a 50° en 20 partes en volumen de lejía de sosa 1n, dejándolas reposar seguidamente durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución de coloración amarilla es sacudida dos veces con éter, seguidamente acidificada al congo con ácido clorhídrico diluído y el precipitado es recogido en acetato de etilo. La solución obtenida es lavada con agua y solución de cloruro sódico, secada con sulfato sódico y evaporada al vacío. El residuo cristaliza de una mezcla de éter y éter de petróleo y funde entonces a 125°. El punto de fusión mixto con 1-(p-oxi-fenil)-2-fenil-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina (véase ejemplo 1), obtenida por otro camino, está situado a alrededor de 125°.

25. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

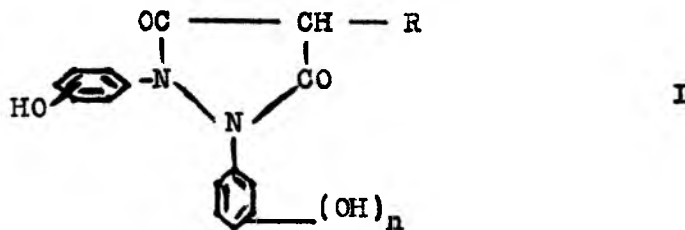


221284

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 4597 del 15 de Abril de 1954.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas substituídas y de sus sales, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



o sus formas tautómeras, en la cual significan

- R un radical hidrocarburo con a lo menos 2 átomos de carbono, cuyo radical puede tener asimismo grupos metileno reemplazados por O o S, pudiendo estar también halogenosubstituído un núcleo bencénico eventualmente presente, y
10. n 0 - 1,
- condensando un éster malónico de fórmula general

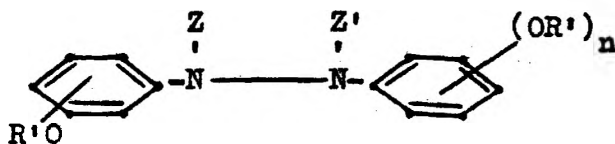


en la cual significan

15. R₁ hidrógeno o un substituyente R según la definición anterior, y
- X un radical alcoholo inferior o un radical fenilo, con un derivado de un oxihidrazobenceno que corresponde a la fór-

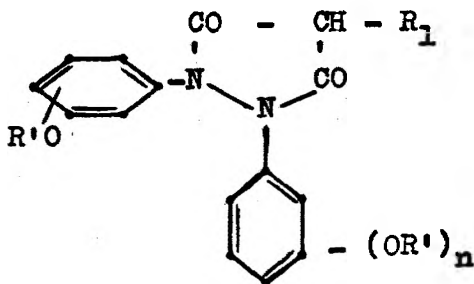


mula general



5. en la cual significan
 R' un radical aralifático dissociable por hidrogenólisis, particularmente un radical bencilo o benzhidrilo, o un radical alfa-alcoxi-alcohilo, en el cual los grupos alcoxi y alcohilo pueden estar también enlazados entre sí para formar un anillo, y
10. Z y Z' hidrógeno o un radical acilo, facilmente dissociable, y
 n 0 - 1,
 en presencia de un medio de condensación alcalino, en un compuesto de la fórmula general

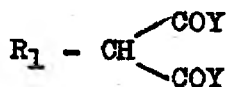
15.



IV

20.

o condensando un halogenuro del ácido malónico de fórmula general

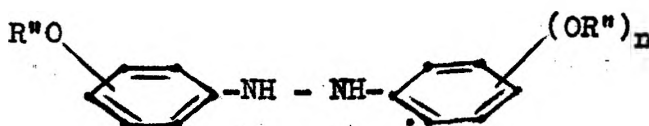


V

25.

en la cual
 R₁ tiene el significado antes indicado, e
 Y significa cloro o bromo
 con un derivado de un oxi-hidrazobenceno de fórmula general

30.

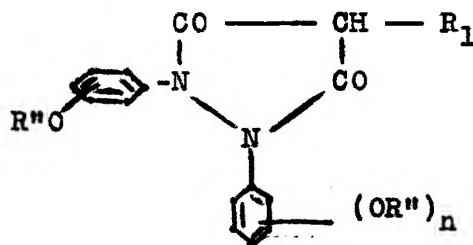


VI

221284



en la cual R'' significa un radical acilo fácilmente disociable o el radical R', en presencia de un medio que fija ácido en un compuesto de fórmula general



VII

5. y transformando los productos de condensación, por disociación de los radicales R' o R'', en los compuestos finales con grupos hidroxilo libres de fórmula I, a cuyo efecto, si en los compuestos según la fórmula VII R₁ significa hidrógeno, se introduce previamente el radical R necesario en posición 4, por condensación con aldehidos o cetonas, de fórmula general



10. en la cual

R₀ significa el radical bivalente geminado, que tiene un átomo de hidrógeno menos y que corresponde a un radical R primario o secundario,

15. y por subsiguiente o simultánea hidrogenación, y a cuyo efecto el enlace doble, que se ha originado por condensación de los aldehidos o cetonas, puede ser transformado asimismo simultáneamente en el enlace simple, con eliminación de un sustituyente disociable por hidrogenólisis de los grupos hidroxilo, y que se transforma, finalmente, los compuestos obtenidos, en caso deseado, en sus sales, con bases inorgánicas u orgánicas.

20. 2. Procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas substituídas, y de sus sales.



221284

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 20 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 14 de Abril de 1955.

J. R. GEIGY A.G.

P.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.