



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

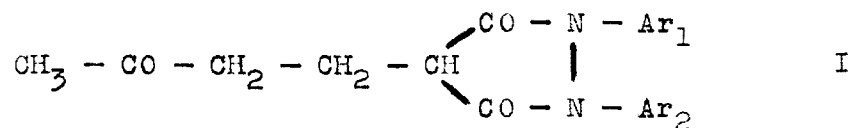
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-DIARIL-3,5-  
-DIOXO-PIRAZOLIDINAS SUBSTITUIDAS EN POSICION 4, ASI COMO  
DE SUS SALES", a favor de J. R. GEIGY A.G., de nacionalidad  
suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a 1,2-diaril-3,5-  
-dioxo-pirazolidinas substituidas en posición 4, las cuales  
entran en consideración como medicamentos, así como a título  
de productos intermedios para medicamentos.

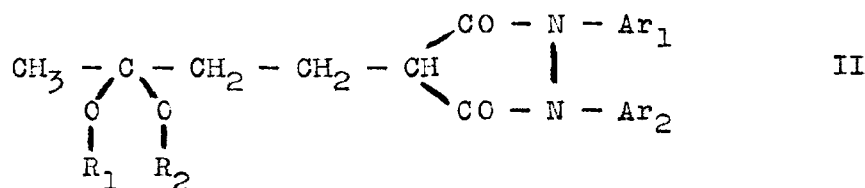
5. La 1,2-difenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina ha  
logrado gran importancia como medicamento para el tratamien-  
to de enfermedades reumáticas. Ahora bien, tal como se ha  
encontrado, mediante reducción de 1,2-difenil-4-(3'-oxo-bu-  
til)-3,5-dioxo-pirazolidinas que responden a la fórmula ge-  
10. neral



en la cual significan

$\text{Ar}_1$  y  $\text{Ar}_2$  radicales fenilo que pueden estar substituídos de modo igual o distinto por halógeno, grupos alcohol, alcoxi o alcoilmercapto,

5. se llega a compuestos, cuya constitución aun no puede precisarse con seguridad, que como tales o en forma de sus sales ejercen efectos antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos, terapéuticamente interesantes. Los 1,2-diaril-4-(3'-oxo-butyl)-3,5-dioxo-pirazolidinas y sus acetales de fórmula general
- 10.

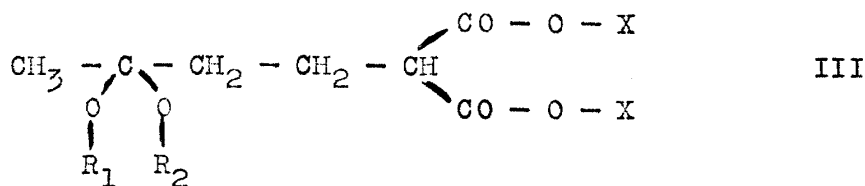


en la cual  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan radicales hidrocarburo, que también pueden estar enlazados entre sí, formando un radical hidrocarburo bivalente, y  $\text{Ar}_1$  y  $\text{Ar}_2$  tienen el significado antes indicado, presentan empero, asimismo, propiedades farmacológicas similares.

15.

Los acetales antes definidos de fórmula general II y los oxocompuestos de fórmula general I en que están fundamentados, pueden ser preparados

- a) haciendo reaccionar en presencia de un medio de condensación alcalino un diéster malónico substituído que responde a la fórmula general
- 20.



en la cual significan

X radicales hidrocarburo, fácilmente dissociables, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significan antes facilitada, con hidrazobenceno, o bien un derivado de hidrazobenceno que responde a la fórmula general

5.



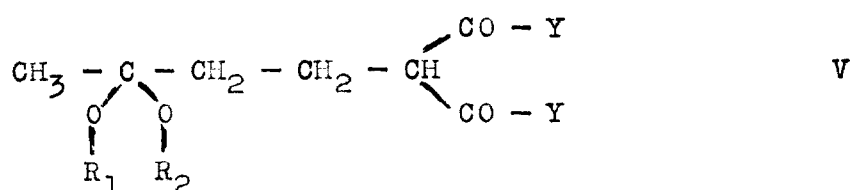
en la cual significan

Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> hidrógeno o radicales de ácido fácilmente dissociables, y

Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado,

10.

b) o haciendo reaccionar en presencia de un medio fijador de ácidos un derivado de ácido malónico substituído que responde a la fórmula general



en la cual Y significa cloro, bromo, o un radical acilo, con hidrazobenceno, o bien un hidrazobenceno substituído que responde a la fórmula general

15.

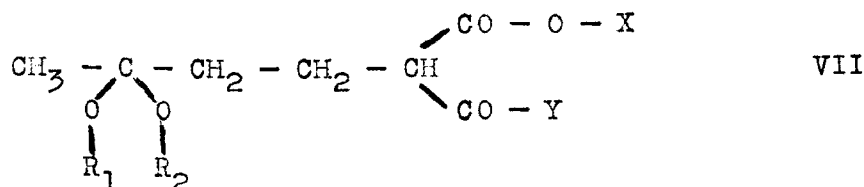


o

c) haciendo reaccionar en presencia de un medio fi-

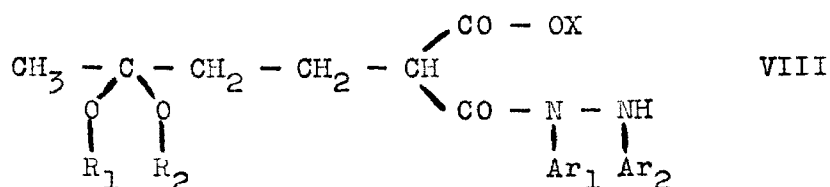


jador de ácidos un derivado de éster malónico sustituido que responde a la fórmula general



con hidrazobenceno o bien un hidrazobenceno sustituido de fórmula general VI, y calentando, en caso necesario en presencia de un medio de condensación alcalino, la hidrazida de éster malónico sustituida así obtenida, que responde a la fórmula general

5.



para el cierre del anillo, y transformando seguidamente, en caso deseado, los acetalcompuestos de fórmula general II, obtenidos con arreglo a cualquiera de las tres modificaciones de procedimiento a), b), o c) descritas, mediante hidrólisis o por reacetilación con un oxocompuesto, por ejemplo en presencia de poco ácido clorhídrico, en oxocompuestos libres de fórmula general I, o substituyendo en caso deseado, por reacetilación con un hidroxilcompuesto, los radicales  $R_1$  y  $R_2$  por otros radicales  $R_1$  y  $R_2$  según la definición, y/o transformando, en caso deseado, compuestos que responden a las fórmulas generales I o II en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

10.

15.

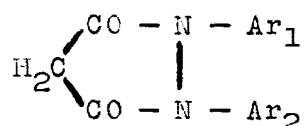
20.

Mientras que mediante todas las modificaciones de procedimiento antes reseñadas, en la condensación que cierra



. 9 S

- el anillo, se obtiene pirazolidinderivados que ya contienen el esqueleto de carbono en posición 4, resulta posible asimismo introducir posteriormente el grupo gamma-oxo-butilo, o bien grupos gamma-oxo-butilo acetalizados, en pirazolidinderivados ya existentes, condensando una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina que responde a la fórmula general



- en la cual  $\text{Ar}_1$  y  $\text{Ar}_2$  tienen la significación antes indicada, con un derivado funcional, o con una sal alcalina del 1,3-dioxo-butano (formilacetona), hidrogenando simultánea o seguidamente el enlace doble semicíclico formado en la condensación. Como derivados funcionales del 1,3-dioxo-butano, en forma libre no apto para existir, entran en consideración sus mono- y diacetales, así como sus éteres enólicos y enoléteres del 3-monoacetal, como por ejemplo 1,1-di-metoxi-butan-3-ona, 1,1,3,3-tetrametoxi-butano, 1-metoxi-buten-(1)-ona-(3) y 1,3,3-trimetoxi-buten-(1). Como catalizadores para la hidrogenación son apropiados por ejemplo óxido de platino o níquel de Raney, en frío en medio neutro y, en los casos en que el grupo gamma-oxo esté acetalizado, asimismo níquel de Raney en medio alcalino.

Los productos reaccionales pueden ser transformados de manera análoga o ser convertidos en sales, tal como se ha indicado antes para los productos de los procedimientos para el cierre del anillo.

- El siguiente ejemplo dilucidará la preparación de los nuevos compuestos más detalladamente. En él las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a



las partes en volumen como el g al cc. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

E J E M P L O.

5. a) 1,2-difenil-4-(3',3'-etilendioxibutil)-3,5-dioxo-  
-pirazolidina.

274 partes de dietiléster (3,3-etilendioxi-butil)-malónico son disueltas en 100 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con 57 partes de metilato sódico y 184 partes de hidrazobenceno. Se produce calentamiento. La masa reaccional es hervida durante 15 horas al reflujo. Después del enfriamiento se vierte en agua, se separa, y la porción acuosa es lavada dos veces con benceno. Las soluciones ben-  
10. cénicas son lavadas tres veces con solución de sosa 2n, y las soluciones acuosas reunidas son acidificadas con ácido  
15. clorhídrico 2n. La 1,2-difenil-4-(3',3'-etilendioxi-butil)-3,5-dioxo-pirazolidina precipitada puede ser recristalizada en alcohol. Punto de fusión: 165-167°.

b) 1,2-difenil-4-(3'-oxobutil)-3,5-dioxo-pirazolidina.

36.6 partes de 1,2-difenil-4-(3',3'-etilendioxibutil)-  
20. -3,5-dioxo-pirazolidina son calentadas al reflujo durante 18 horas en 750 partes en volumen de acetona, con 0.35 parte de ácido p-toluensulfónico. Seguidamente la solución es filtra-  
25. da, mezclada con 1500 partes de agua, y dejada reposar durante 24 horas a 5°. La 1,2-difenil-4-(3'-oxobutil)-3,5-dioxo-pirazolidina precipitada es filtrada por aspiración y lava-  
da con acetona al 50%. Punto de fusión 115.5-116.5° de mezcla alcohol-agua. Ocasionalmente se obtiene una forma cris-  
talina que funde a 127.5-128.5°.

30. La invención, en su esencialidad, puede ser desarro-  
llada en otras formas de realización, que difieran en deta-



lle de la indicada 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.

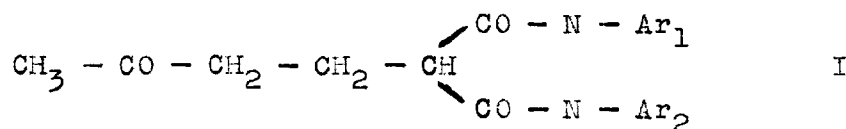
5.

= . =

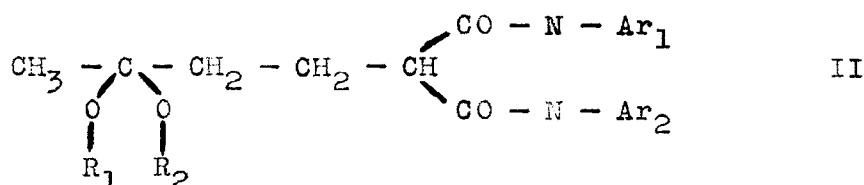
N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 10 097 del 10 de Septiembre de 1954.

10. 1. Procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en posición 4, así como de sus sales, caracterizado porque se prepara compuestos que responden a las fórmulas generales



o bien



en las cuales significan

15. Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> radicales fenilo que pueden estar sustituidos, de modo igual o distinto, por halógeno, grupos alcoílo, grupos alcoxi, o grupos alcoilmercapto, y



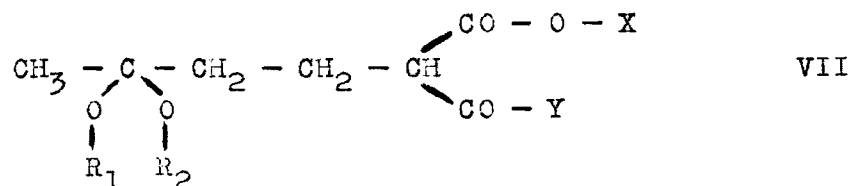


en la cual Y significa cloro, bromo o un radical acilo, con hidrazobenceno, o bien un hidrazobenceno substituído de fórmula general

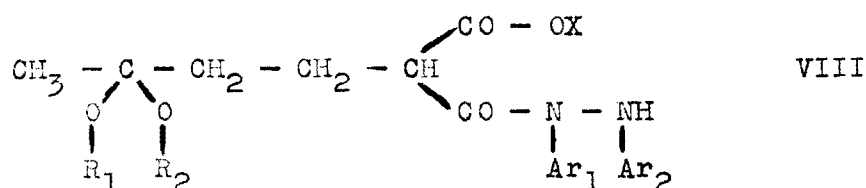


o

5. c) haciendo reaccionar en presencia de un medio fijador de ácidos un derivado de éster malónico substituído que responde a la fórmula general



10. con hidrazobenceno, o bien un hidrazobenceno substituído de fórmula general VI, calentando, en caso de necesidad en presencia de un medio de condensación alcalino, la hidrazida de éster malónico substituída así obtenida, que responde a la fórmula general

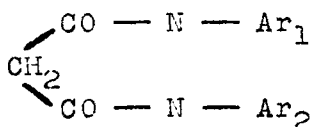


15. para el cierre del anillo, y transformando en seguida, en caso deseado, los acetalcompuestos de fórmula general II, obtenidos según cualquiera de las tres modificaciones de procedimiento a), b), o c), mediante hidrólisis, o por reacetilación con un oxocompuesto, en oxocompuestos libres de fórmula general I, o substituyendo, en caso deseado, mediante reacetilación con un hidroxilcompuesto, los radicales R<sub>1</sub>



y R<sub>2</sub> por otros radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> según la definición, y/o convirtiendo, en caso deseado, compuestos que responden a las fórmulas generales I o II en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina de fórmula general



10. en la cual Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un derivado funcional o con una sal alcalina del 1,3-dioxo-butano, y porque se hidrogena simultánea o seguidamente el enlace doble semicíclico que se ha formado en la condensación, transformando en caso deseado compuestos en los que el grupo gamma-oxo está acetilado, por hidrólisis o por reacetilación con un oxocompuesto, en compuestos con grupo gamma-oxo libre y/o convirtiendo en caso

15. deseado los productos reaccionales de fórmula general 1, en sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

20. 3. Procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas substituídas en posición 4, así como de sus sales.

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

Madrid, a 9 de Septiembre de 1955.

J. R. GEIGY A.G.

P.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt  
o/mp.