



229352

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

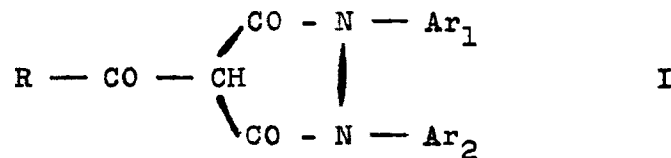
La presente invención se refiere a 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas substituídas en posición 4, terapéuticamente utilizables, así como a procedimientos para su preparación.

5. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina ha logrado gran importancia terapéuticamente como medicamento para el tratamiento de enfermedades reumáticas. En cambio, las 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas substituídas en posición 4 por un radical acilo, no han llegado a ser conocidas hasta el presente; tampoco pudo ser prevista, sin más, la posibilidad de preparar compuestos de esta naturaleza.

10.



Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que se puede preparar de modo sencillo tales compuestos de fórmula general



o bien sus formas tautómeras, en las que significan

5.

R-CO- el radical de un ácido carboxílico heterocíclico, eventualmente substituído, y

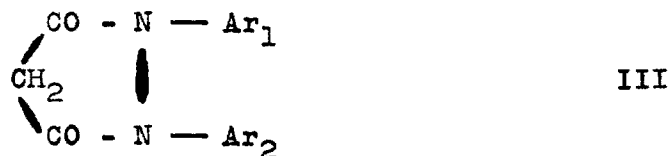
Ar₁ y Ar₂ radicales fenilo que pueden estar substituídos del mismo o de distinto modo,

10.

haciendo reaccionar un derivado funcional, apto para reaccionar, de un ácido carboxílico de fórmula general



con un malonilhidrazobenceno de fórmula general



15.

eventualmente en presencia de un medio de condensación. Por ejemplo se puede trasponer un halogenuro o anhídrido de ácido carboxílico en presencia de piridina o de otra base orgánica terciaria, o un éster carboxílico en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con un malonilhidrazobenceno de la fórmula general III.

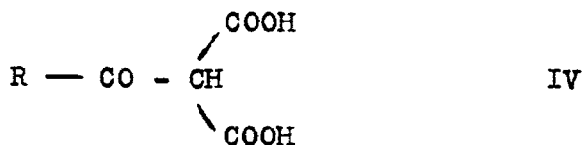
20.

Las transposiciones con halogenuros de ácidos se llevan a cabo, ventajosamente en disolventes inertes, como por ejemplo benceno. Las transposiciones con ésteres de ácidos pueden efectuarse, por ejemplo, en alcoholes de apropiado punto de ebullición, o también en disolventes orgánicos inertes.

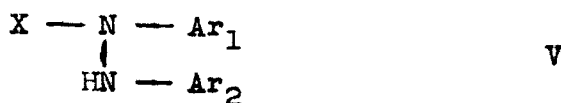
Una posibilidad ulterior de preparación para los nuevos compuestos consiste en hacer reaccionar un derivado funcio-



nal, apto para reaccionar, de un ácido acilmalónico de fórmula general



con hidrazobenceno, o bien un hidrazobenceno substituído, de fórmula general



5. en la que X significa hidrógeno, o un radical acilo, fácilmente dissociable, y

R-CO-, Ar₁ y Ar₂ tienen la significación antes indicada, en presencia de un medio de condensación.

10. Como derivados funcionales, aptos para reaccionar, de ácidos acilmalónicos entran en consideración aquí, particularmente ésteres, como el dietiléster, halogenuros de ácidos como los dicloruros, así como también halogenuros de ésteres y anhídridos mixtos. La selección de los medios de condensación depende en el caso individual del derivado funcional de un ácido acilmalónico que se utiliza haciendo reaccionar diésteres acilmalónicos, preferentemente en presencia de alcoholatos de metales alcalinos en solución alcohólica, y dihalogenuros de ácido acilmalónico, preferentemente en presencia de bases orgánicas terciarias, con diarilhidrazinas de fórmula general V.

15. Como materias de partida de fórmula general II entran en consideración por ejemplo los cloruros y bromuros del ácido piromúxico, ácido 5-butil-terciario-furan-2-carboxílico, ácido isodehidracético, ácido cumarin-3-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido tiofen-3-carboxílico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido 4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-carboxílico, ácido 4-etoxi-2,6-dimetil-piridin-3-carboxílico, ácido 4-metilmercapto-dimetil-piridin-3-carboxílico, ácido N-metil-nipecotínico, ácido quinaldínico, ácido cinconínico, aci-



do 1,5-dimetil-pirazol-3-carboxílico, ácido 1-fenil-1,2,3-triazol-5-carboxílico, ácido benzotiazolilmercaptoacético, y ácido benzoxazolilmercaptoacético.

5. Como materias de partida de fórmula general III entran en cuenta, además de malonilhidrazobenceno, por ejemplo: o-metil-, p-metil-, p,p'-dimetil-, p,p'-bis-butilo-terc. p-metoxi-, p,p'-dietoxi-, p-benciloxi-, m,m'dibenciloxi-, o,o'-bis-metilmercapto-, p,p'-bis-metilmercapto-, p-cloro-, o,o'-dicloro-, m,m'-dicloro-, p,p'-dicloro- y p-bromo-malonilhidrazobenceno.
- 10.

Las nuevas 1,2-diaril-3,5-dioxo-4-acil-pirazolidinas las más de las veces son compuestos cristalizados incoloros. Con bases inorgánicas y orgánicas forman sales que en parte son muy difícilmente solubles.

15. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En los mismos las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo con respecto al centímetro cúbico.

20. EJEMPLO 1.

- 19.8 partes de clorhidrato de cloruro de ácido N-metil-nipecotínico (preparado a base de clorhidrato de ácido N-metil-nipecotínico y cloruro de tionilo) son suspendidas en 200 partes en volumen de benceno y 75 partes en volumen de piridina, y entonces son adicionadas bajo agitación, a porciones, 25.2 partes de malonilhidrazobenceno. La mezcla es calentada durante 10 minutos al reflujo, a ebullición, y agitada seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. El producto reaccional precipitado es filtrado por aspiración y lavado con benceno. La 1,2-difenil-4-(N-metil-nipecotinoíl)-3,5-dioxo-pirazolidina, muy difícilmente soluble en los disolventes usuales puede ser purificada por repetidas
- 25.
- 30.

229352



agitaciones con agua y alcohol. Punto de fusión: 291-293°.

EJEMPLO 2.

5. A 35.6 partes de clorhidrato de cloruro de ácido isonicotínico en 50 partes en volumen de piridina son adicionadas 50.4 partes de malonilhidrazobenceno en 100 partes en volumen de piridina y 400 partes en volumen de benceno bajo enfriamiento por hielo. Entonces se deja reposar aún algún tiempo a temperatura ambiente, se filtra por aspiración y se lava el producto reaccional, difícilmente soluble, con benceno. La 1,2-difenil-4-isonicotinoil-3,5-dioxo-pirazolidina así obtenida, funde después de repetidas agitaciones con agua y alcohol a 341 - 342°.

EJEMPLO 3.

15. 29,3 partes de cloruro de ácido tiofencarboxílico son disueltas en 30 partes en volumen de benceno y adicionadas a gotas a una mezcla a base de 50.4 partes de malonilhidrazobenceno, 70 partes en volumen de piridina, y 400 partes en volumen de benceno, bajo agitación. La mezcla reaccional es calentada durante un tiempo breve a ebullición. Después del enfriamiento se filtra por aspiración, lava con benceno, y la torta de aspiración es extraída repetidas veces mediante solución de bicarbonato sódico saturada. Al acidificar con ácido clorhídrico 2-n se precipita la 1,2-difenil-4-tenoíl-3,5-dioxo-pirazolidina en agujas amarillas. Puede ser purificada por recristalización de acetona. Punto de fusión 197-198°.

25. Una cantidad ulterior del producto puede ser obtenida de la lejía madre bencénica por lavado con ácido clorhídrico 2-n y agua, secado con sulfato sódico, y destilación del benceno.

De modo análogo al de los ejemplos anteriores, se puede preparar:

30. 1,2-difenil-4-nicotinoíl-3,5-dioxo-pirazolidina, punto

- 6 -

6.

229 352



de fusión 338-341°; 1,2-di-p-tolil-4-nicotinoíl-3,5-dioxo-pirazolidina, punto de fusión 318-322° y 1,2-difenil-4-furfuroíl-3,5-dioxo-pirazolidina, punto de fusión 185-187°.

5.

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

= . =



229352

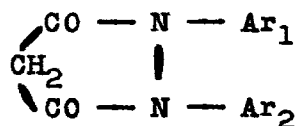
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 20 735 del 10 de Junio de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas substituídas en posición 4, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional, apto para reaccionar, de un ácido carboxílico de fórmula general



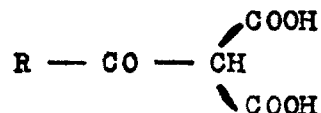
10. en la que R-CO- significa el radical de un ácido carboxílico eterocíclico, eventualmente substituído, eventualmente en presencia de un medio de condensación, con un malonilhidrazobenceno de fórmula general



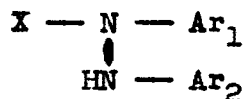
en la que significan

15. Ar₁ y Ar₂ radicales fenilo que pueden estar substituídos de modo igual o distinto.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional de un ácido acilmalónico de fórmula general



con un hidrazobenceno de fórmula general





-8-
229352

en la cual X significa hidrógeno o un radical acilo, fácilmente dissociable, y R-CO-, Ar₁ y Ar₂ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, en presencia de un medio de condensación.

5. 3. Procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas, substituídas en posición 4.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 8 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona para Madrid, a 9 de Junio de 1956

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

RECORRIDO
P. P.

tr:jpt.
mo.Ntp.