

Expediente núm. \_\_\_\_\_



237614

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

237614

**PATENTE DE** INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad, de nacionalidad

suiza domiciliado en Basilea, Suiza,

calle de \_\_\_\_\_ núm. \_\_\_\_\_

por:

Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de

3,5- dicetopirazolidina"

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 329 A/B/C/D/E.

2376 14



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

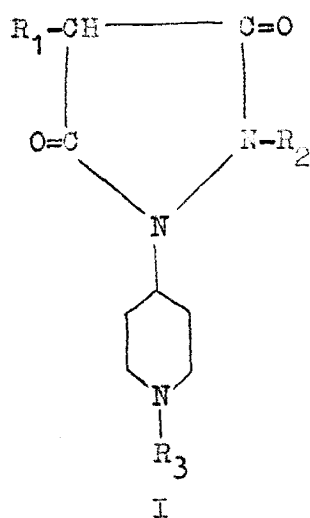
"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 3,5-dicetopirazolidina".

=====

Solicitante : SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener nuevos derivados de 3,5-dicetopirazolidina de la fórmula general I

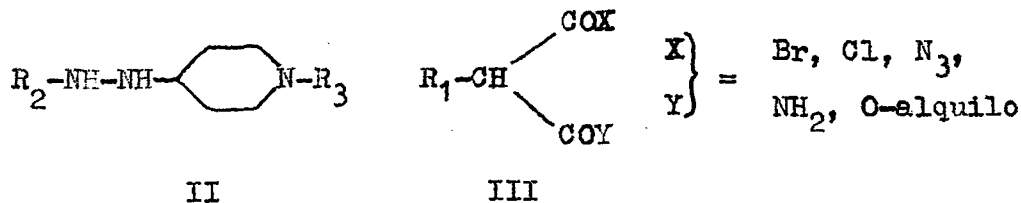


- R = resto alifático, aromático  
1 alicíclico o arilalifático
- R<sub>2</sub> = H, alquilo, acilo, resto arilalifático
- R<sub>3</sub> = alquilo (1 - 4 C)

2376 14 SEP.



reaccionando piperidilo-4-hidracinas de la fórmula general II



con derivados reaccionables del ácido malónico de la fórmula general III, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado y, en caso dado, se disocia el grupo acílico.

10.

El procedimiento se puede efectuar por ejemplo calentando un éster dialquílico de ácido malónico, por ejemplo éster dietílico de ácido isopropilomalónico con una (N-alquilo-piperidilo-4)-hidracina a una temperatura elevada, preferentemente 150-200°. El producto de reacción enfriado se elabora y limpia por métodos en sí ya conocidos, por ejemplo, por cristalización de un disolvente orgánico o por destilación fraccionada en vacío. La condensación se puede, sin embargo, efectuar también de manera que los participantes en la reacción se calienten al reflujo hasta hervir en un disolvente orgánico libre de agua. De la solución de reacción se aísla en producto final por vaporización del disolvente y se limpia como arriba indicado.

15.

20.

25.

En los casos donde los derivados 1-(N-alquilo-piperidilo-4)-3,5-diceto-pirazolidínicos con nitrógeno insustituído en la posición 2 no se puedan obtener directamente, conduce a la meta una modificación del procedimiento, que también es abarcada por la presente

16 SEP



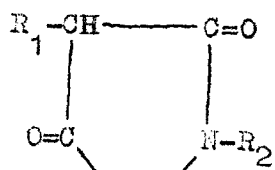
2376 14

- invención, y según la cual, de los derivados 1-(N-alkilo-  
piperidilo-4)-2-acilo-3,5-diceto-pirazolidínicos se  
disocia el grupo acílido por métodos en sí ya conocidos,  
por ejemplo, por calentamiento en un alcohol acuoso o con  
5. ácido mineral o por tratamiento con aminas primarias  
o secundarias. Los nuevos derivados de la 3,5-diceto-  
pirazolidina, obtenida según el presente procedimiento  
son compuestos solidamente cristalizados a temperatura  
de ambiente. Las fórmulas IV, V, VI y VII, donde  $R_1$ ,  
10.  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado, muestran  
4 formas tautómeras en las cuales pueden reaccionar los  
nuevos compuestos, respectivamente que pueden existir  
una al lado de la otra. VII muestra la formulación del  
nuevo compuesto como sal interior, similar a un betaino  
15. que se ha creado por formación de sal entre un piperidino-  
nitrógeno básico y un grupo enólico ácido del anillo  
pirazolidínico,

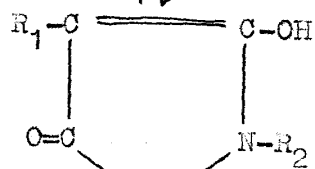
2376 14



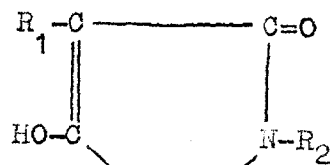
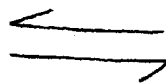
5.  
10.  
15.  
20.  
25.  
30.



IV



V



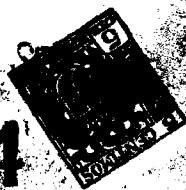
VI



VII

También es posible la correspondiente derivación en la fórmula V. Los nuevos compuestos se comportan de manera que hacen suponer, que por lo menos una parte de la substancia existe en forma de una estructura en forma betáinica. Estas no se disuelven en disolventes orgánicos impolares, pero, si R<sub>1</sub> es un resto alifático, bien en agua y en alcoholes de baja molecularidad. Los soluciones acuosas son de reacción neutral. Sin embargo si la posición 4 está sustituida con un resto aromático o arilalifático, entonces los compuestos también son

2376 14



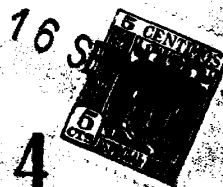
- de muy difícil solución en agua y en alcoholes, pero se disuelven tanto en ácidos como también en bases, bajo formación de sales. Los derivados 3,5-diceto-pirazolidínicos nuevos, según el presente procedimiento, forman con ácidos inorgánicos y orgánicos a temperatura de ambiente sales cristalinas constantes que en agua se pueden disolver con reacción ácida. Estas hacen posible la limpieza de los nuevos compuestos en los casos en que, debido a las propiedades disolutorias de la base libre, no sea posible su cristalización directa.

5. Las piperidilo-4-hidracinas de la fórmula arriba indicada II, empleadas como material inicial, se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente española nº 232.837 del 5 de enero de 1957.

10. Los nuevos compuestos obtenidos de acuerdo con el presente procedimiento poseen propiedades farmacodinámicas que los hacen ser medicamentos valiosos. Actúan como antipiréticos y analgéticos y poseen especialmente un efecto anti-reumático específico. Se han de emplear terapéuticamente y para lo cual la fácil solubilidad en agua de los compuestos sustituidos alifáticamente en la posición 4 facilita la aplicación y la resorción, lo que se puede considerar como una ventaja especial de las nuevas 3,5-diceto-pirazolidinas. Para la aplicación de las nuevas sustancias en forma de soluciones acuosas de la base libre es de especial importancia que estas soluciones reaccionen neutral. Los compuestos obtenidos según el presente procedimiento se pueden emplear asimismo como productos intermedios para la obtención de medicamentos. En los siguientes ejemplos, que sirven de

15. 20. 25. 30.

2376 14



aclaración para el procedimiento y que en ningún caso le han de limitar, se han indicado las temperaturas en grados Celsio.

EJEMPLO 1.

5. La solución de 5,16 g de (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 7,52 g de éster dietílico de ácido etilomalónico en 15 cm<sup>3</sup> de benzonitrilo se calienta al reflujo hasta hervir durante 1 hora. La solución marrón enfriada se vaporiza y la solución del residuo en cloroformo se mezcla gota a gota con éter. Al frotar cristaliza la
10. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina. La lejía madre se vaporiza y el residuo se destila bajo 0,08 mm Hg. El destilado que se obtiene a una temperatura del baño de 150-210<sup>o</sup> cristaliza parcialmente. Se reúnen
15. ambas fracciones y se recristaliza dos veces de isopropanol-éter con lo que se obtiene la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina en cristales higroscópicos que funden a 192-198<sup>o</sup> bajo descomposición.

EJEMPLO 2.

20. Se calientan 5,16 g de (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 8,08 g de éster dietílico de ácido isopropilomalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 $\frac{1}{2}$  horas a 180<sup>o</sup>, con lo que se destila lentamente etanol. De la solución del producto de reacción marrón en 20 cm<sup>3</sup> de
25. etanol caliente cristaliza, al enfriar, la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-isopropilo-3,5-diceto-pirazolidina. La lejía madre se vaporiza y el residuo se destila bajo 0,1 mm Hg reuniéndose la parte que se obtiene a una temperatura del baño de 150-190<sup>o</sup> y se reúne con los
30. cristales primeramente obtenidos. Las fracciones reunidas

16

237614

dan al recristalizar primero de etanol/éter, después de etanol puro, la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-isopropilo-3,5-diceto-pirazolidina en prismas que a partir de 175° se descolorean lentamente y a 185-192° funden bajo descomposición.

5.

EJEMPLO 3.

Se calientan 5,16 g de (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 8,64 g de éster dietílico de ácido n-butilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. De la solución del producto de reacción marrán en 15 cm<sup>3</sup> de metanol caliente cristaliza al enfriar 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina. El compuesto funde después de recristalizar dos veces de etanol a aproximadamente 80-100° cediendo agua, pero solidifica nuevamente. Después de secar en alto vacío funde la substancia a 144-147°, después de sinterizar por encima de 140°.

10.

15.

EJEMPLO 4.

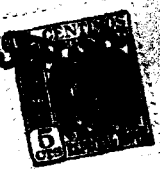
Se calientan 5,16 g de (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 9,44 g de éster dietílico de ácido fenil-malónico en una atmósfera de nitrógeno a 180° con lo que se destila lentamente etanol. Ya después de poco tiempo empieza a cristalizar la pirazolidina. Después de 2 horas se frota la masa, solidificada en forma cristalina, con etanol y se filtra. El compuesto es insoluble en agua y en los disolventes orgánicos usuales, de muy difícil disolución en metanol y etanol, pero se disuelve en alcalis acuosos y en ácidos. El producto en bruto se disuelve con la cantidad calculada de ácido clorhídrico

20.

25.

30.

2376 14



acuoso 2-n, se estrecha fuertemente y se mezcla con acetona hasta que empiece a enturbiar. Cristaliza el hidrocioruro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Los cristales se disuelven en etanol, se filtra, se estrecha fuertemente y se mezcla con acetona con lo que el hidrocioruro cristaliza en forma de agujas finas. Después de recrystalizar de isopropanol funde el compuesto, bajo desarrollo de gas, por encima de los 134°. Al calentar la sal por encima de 100°, así como al calentar su solución etanólica hasta hervir, se forma lentamente cloro-hidrógeno.

EJEMPLO 5.

Se calienta 6,98 g de (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 13,5 g de éster dietílico de ácido bencil-malónico en una atmósfera de nitrógeno a 180, con lo que se destila lentamente etanol. Ya después de poco tiempo empieza a cristalizar la pirazolidina. Después de 3 horas se frota la masa solidificada en forma cristalina con etanol y se filtra. El compuesto es insoluble en agua y en los disolventes orgánicos usuales, se disuelve muy difícilmente en metanol y etanol, pero sí se disuelve en álcalis y ácidos. El producto en bruto se disuelve en 16 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico acuoso 2-n, la solución se vaporiza en vacío y el residuo se recibe en isopropanol. Al frotar cristaliza el hidrocioruro de la 1-(n-metilo-piperidilo-4')-4-bencilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de recrystalizar de metanol/éter el compuesto tiene un punto de descomposición de 235-245° (coloramiento amarillo por encima de los 180°).

16 SEP 1957  
2376 14

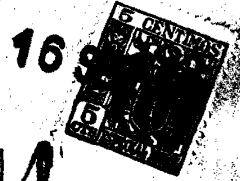
EJEMPLO 6.

5. Se calientan 5,72 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4')- $\omega$ '-metilo-hidracina y 9,44 g de éster dietílico de ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. Después de 1½ horas se frota la masa solidificada en forma cristalina con etanol y se filtra. El compuesto es insoluble en los disolventes orgánicos usuales, se disuelve muy difícilmente en metanol y etanol, pero se disuelve en álcalis y ácidos. El producto en bruto se disuelve en 14 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico acuoso 2-n, la solución se vaporiza en vacío y la solución del residuo en metanol se mezcla gota a gota con acetona. Al frotar cristaliza el hidrocloreuro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de recristalizar de etanol el compuesto funde bajo desarrollo de gas a 193-203°.

EJEMPLO 7.

20. Se calientan 5,72 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega$ '-metilo-hidracina y 8,64 g de éster dietílico de ácido n-butilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 3½ horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. La solución del producto de reacción en 20 cm<sup>3</sup> de isopropanol se mezcla con éter hasta que empiece a enturbiar. Cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina que, al filtrar en el aire, inmediatamente se transforma en el trihidrato. La lejía madre se vaporiza y el residuo se destila bajo 0,1 mm Hg reuniéndose la fracción obtenida a una temperatura del baño de 130-150° y que se cristaliza

2376 14



de etanol acuoso al 10%. Las dos fracciones cristalizadas reunidas se disuelven en 12 cm<sup>3</sup> de agua y a la solución filtrada se agregan 60 cm<sup>3</sup> de acetona. Cristaliza así el trihidrato de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina en forma de prismas que funden a 90-98° cediendo agua .

5.

EJEMPLO 8.

Se calientan 9,15 g de ω -(N-metilo-piperidilo-4)- ω '-isopropilo-hidracina y 10,8 g de éster dietílico de ácido n-butilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 5½ horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila bajo 0,1 mm Hg con lo que se obtiene la fracción principal a una temperatura del baño de 150-170° en forma de un aceite viscoso ligeramente amarillento. El destilado se disuelve en 22 cm<sup>3</sup> de ácido bromohidrógeno acuoso 2,05*n*, la solución se vaporiza hasta secar y la solución del residuo en 15 cm<sup>3</sup> de isopropanol se mezcla lentamente con éter hasta que empieza a enturbiarse. El hidrobromuro de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina cristaliza en plaquitas que, después de recrystalizar de isopropanol/éter, funden a 195-199° después de sinterizar por encima de 190°. Las lejías madre reunidas se mezclan con ácido bromohidrogénico en exceso y se vaporiza. La solución del residuo en isopropanol dá, al mezclar con éter y acetona, otra cantidad de cristales que funden inexactamente. El pH de la solución en etanol se ajusta con hidróxido potásico etanólico a 6,5, se filtra del bromuro potásico precipitado, la solución se vaporiza y el residuo se destila en

10.

15.

20.

25.

30.



2376 14

alto vacío. Bajo una presión de 0,1 mm Hg destila, a una temperatura del baño de 150-170°, un aceite, cuya solución en 5 cm<sup>3</sup> de ácido bromohidrogénico 2,05-n se vaporiza. El residuo da al cristalizar de acetona otra cantidad

5. de hidrobromuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina del punto de fusión arriba indicado.

EJEMPLO 9.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-metilo-3,4-diceto-pirazolidina.

10. La solución de 18,3 g de éster dietílico de ácido metilmalónico y 12,9 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina se calienta en 50 cm<sup>3</sup> de benzonitrilo en una atmósfera de nitrógeno durante 2½ horas a 180° con lo que destila lentamente etanol. Después de enfriar se

15. filtran los cristales precipitados y se recrystaliza dos veces de agua; punto de fusión 234-240°.

La solución benzonitrílica se vaporiza y el residuo se fracciona bajo 0,1 mm Hg, con lo que se obtiene, a 150-240°, una sustancia aceitosa que, al

20. tratar con metanol y éter, da una reducida cantidad de cristales. Estos se reúnen con el residuo de vaporización de las lejías madre acuosas de la sustancia del punto de fusión 234-240° y se recrystaliza de metanol, con lo que se obtiene cristales del punto de fusión 210-216°.

25. Ambas fracciones son 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-metilo-3,5-diceto-pirazolidina pura que se han de interpretar como diferentes modificaciones cristalinas de la misma sustancia. Después de recrystalizar varias veces de agua metanol o metanol/agua funde la forma de fusión

30. más baja a 207-215°, la de fusión más alta a 240-250°.

16

237614



EJEMPLO 10.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-etilo-3,5-diceto-  
pirazolidina.

5. Se mezcla la solución de 8,45 g de dicloruro etilomalónico en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo abs. agitando y enfriando, gota a gota, primeramente con una solución de 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4-)- $\omega'$ -acetilo-hidracina en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo, después con 13,9 cm<sup>3</sup> de trietiloamina y se sigue agitando durante 2 horas
10. a temperatura de ambiente, con lo que ya después de 15-30 minutos se forma una precipitación incolora que se filtra, se lava con cloroformo y de agua/acetona se obtiene en forma cristalina. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina funde a
15. 220-222°; prismas bastos. El hidrocioruro se obtiene de isopropanol-éter en grupos de cristales compactos. Punto de fusión 190-200° (descomposición).

EJEMPLO 11.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina.

20. A una solución de 9,5 g de dihidracida de ácido etilomalónico en 60 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n se gotea agitando bien y enfriando con hielo una solución de
25. 8,28 g de nitrito de sodio en 20 cm<sup>3</sup> de agua. Tan pronto como se precipite una substancia aceitosa se agregan 50 cm<sup>3</sup> de éter, después de 1 hora se separa la capa etérica, se lava con solución de bicarbonato de sosa y cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio a 0°. A la solución etérica se gotea después de 2 horas, agitando y enfriando con hielo, una solución de 7,74 g de
30. N-metilo-piperidilo-4-hidracina en 20 cm<sup>3</sup> de éter, con



2376 14

- lo que se forma inmediatamente una precipitación grasosa. Después de reposar durante 3 días se calienta la mezcla aún durante 5 horas al reflujo hasta hervir. Después de decantar la capa etérea se lava la precipitación con
5. éter, se recibe en metanol y se destila en alto vacío. Bajo 0,1 mm Hg se obtiene una parte en la temperatura ascendente del baño de 110-180° como aceite viscoso. El aceite viscoso que se obtiene a 180-120° cristaliza parcialmente en el recipiente. De esta fracción cristaliza
10. de isopropanol la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina. Punto de fusión 200-203°.

EJEMPLO 12.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-n-propilo-3,5-diceto-pirazolidina.

15. Se calientan 20,2 g de éster dietílico de ácido n-propilomalónico y 12,9 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina en una atmósfera de nitrógeno durante 3½ horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción marrón, solidificada en forma resinosa,
20. se destila bajo 0,08 mm Hg obteniéndose, a una temperatura del baño de 170-240°, un aceite que en el recipiente empieza a cristalizar lentamente. Después de recrystalizar varias veces de etanol funde la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-n-propilo-3,5-diceto-pirazolidina a 141-143°. Una
25. segunda modificación de cristalización funde a 182-188° bajo descomposición después de sinterizar a aproximadamente 140°.

EJEMPLO 13.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30.

# 237614

- Se mezcla una solución de 17,73 g de dicloruro butilomalonílico en 75 cm<sup>3</sup> de cloroformo absoluto, agitando y enfriando, gota a gota, primeramente con la solución de 15,39 g de W-(N-metilo-piperidilo-4)-W'-acetilo-hidracina en 75 cm<sup>3</sup> de cloroformo y después, lentamente con 25 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente y a continuación se calienta la mezcla durante 4 horas al reflujo, hasta hervir. Se agita la solución con agua, la capa acuosa se vaporiza en vacío y el residuo secado se recibe en 150 cm<sup>3</sup> de isopropanol. Después de retirar de hidrocioruro trietiloamínico precipitado se estrecha la lejía madre, se filtra de una ulterior cantidad pequeña de hidrocioruro trietiloamínico y se vaporiza hasta secar. El residuo, que después de secar se ha vuelto insoluble en isopropanol, se extrae dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de isopropanol hirviendo con lo que la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina en bruto se queda insoluble como substancia incolora que solamente muestra una reacción muy reducida sobre cloraciones y con cloruro de hierro III da una reacción fuertemente violeta. La solución de 12 g de producto en bruto en 14 cm<sup>3</sup> de agua se mezcla primeramente con 56 cm<sup>3</sup> de acetona y después gota a gota con 30 cm<sup>3</sup> de éter, con lo que el compuesto cristaliza en agujas largas que sinterizan a aproximadamente 150° y funden bajo descomposición a 210-217°. Después de recrystalizar dos veces de cloroformo a 215-220°.

## EjemPlo 14.

30. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazo-

16 SEP

2376 14

lidina.

Del compuesto 2-acetílico descrito en el ejemplo 13 se disocia el grupo acetílico en la forma siguiente:

5. 1 g de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina se calienta en una mezcla de 4 cm<sup>3</sup> de metanol y 1 cm<sup>3</sup> de agua durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de vaporizar en vacío se cristaliza el residuo de isopropanol y después de etanol. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina funde, cediendo agua, a unos 90-100°. El compuesto libre de agua funde a 143-146°.

EJEMPLO 15.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

15. Se calientan 8,55 g de W-(N-metilo-piperidilo-4)-W'-acetilo-hidracina y 10,8 g de éster dietílico de ácido butilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 5 $\frac{1}{2}$  horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol.

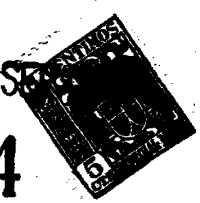
20. A continuación se disuelve la mezcla de reacción en doble cantidad de etanol, con lo que cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina. De la lejía madre se obtiene aún otra parte más. Después de recrystalizar dos veces de etanol, el compuesto funde a 140-145°. El grupo acetílico ha sido disociado durante la condensación.

EJEMPLO 16.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30.

2376 14



A una solución de 9,85 g de dicloruro butilomalonílico en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo abs. se gotean, agitando y enfriando, primeramente una solución de 6,45 g de N-metilo-piperidilo-hidracina en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo, después 13,8 cm<sup>3</sup> de trietiloamina. La mezcla se calienta, después de reposar durante 1 hora a temperatura de ambiente, al reflujo, durante 3 horas hasta hervir. La solución de reacción se agita a continuación con agua, la solución acuosa se vaporiza en vacío y el residuo se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de isopropanol. Después de retirar del hidrocioruro trietiloamínico precipitado se estrecha la lejía madre con lo que se obtiene nuevamente una cantidad más pequeña de hidrocioruro trietiloamínico. El filtrado se deja reposar durante la noche y la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina precipitada se recristaliza de etanol. El compuesto funde cediendo disolvente de cristal a unos 80-100°. Después de secar brevemente el compuesto muestra un punto de fusión de 144-147°.

20. EJEMPLO 17.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

Se mezcla una solución de 13 g de dicloruro fenilmalonílico en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo abs. agitando y enfriando, gota a gota, primeramente con la solución de 10,26 g de w-(N-metilo-piperidilo-4)-w'-acetilohidracina en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo y después con 16,7 cm<sup>3</sup> de trietiloamina. Se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente y a continuación se calienta la mezcla al reflujo durante 4 horas hasta hervir. Después de vaporizar

2376 14



5. la solución en vacío, se hierve el residuo espumoso con 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs. con lo que empieza a cristalizar el 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de la cristalización de isopropanol funde el compuesto bajo descomposición a unos 265°. Después de la cristalización de agua se obtiene el compuesto en forma de agujas largas del punto de fusión 245-250° (descomp.).

EJEMPLO 18.

10. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

Del compuesto 2-acetilo descrito en el ejemplo 17 se puede dissociar el grupo acetilo de la forma siguiente:

15. a) 11,9 g de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina se calientan con 150 cm<sup>3</sup> de metanol que contiene 10 % de agua, en el baño María. Ya antes de disolverse totalmente se precipita con el calor la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina del F=320°.

20. b) 1 g de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-acetilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina se calientan al baño María durante 45 minutos con 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n. Después de vaporizar en vacío se cristaliza el residuo de isopropanol. El hidrocloreuro de 1-(N-metilo-  
25. piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina funde a 145-148° (descomp.).

EJEMPLO 19.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30. Se calientan 8,55 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-acetilo-hidracina y 11,8 g de éster dietílico de

2376 14<sup>16</sup>



ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno a 180°, donde después de algún tiempo empieza a cristalizar la mezcla de reacción. Después de 6 horas se frota con etanol, se filtra y seca. Después de recrystalizar de agua hirviendo funde la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina a unos 320°. Bajo las condiciones de reacción aquí empleadas se disoció el grupo acetílico durante la condensación.

5.

EJEMPLO 20.

10.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

Se calientan 1,29 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 1,72 g de diamida de ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 180°, con lo que el diamida se disuelve lentamente. Después de 1 hora se frota la mezcla de reacción solidificada con etanol, se filtra y se seca. El 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina funde a aproximadamente 320°. El hidrocioruro funde después de recrystalizar de isopropanol, bajo descomposición, a partir de los 135° aproximadamente.

15.

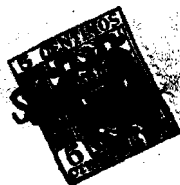
20.

EJEMPLO 21.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

Se calienta 2,58 g de N-metilo-piperidilo-4-hidracina y 4,14 g de amida de éster etílico de ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 1½ horas a 180°. La substancia precipitada se frota con etanol, se filtra y seca. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina funde a aprox. 320°. El hidrocioruro funde bajo descomposición a partir de unos 135°.

25.



2376 14

EJEMPLO 22.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina.

5. Se calientan 7,15 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W '-metilo-hidracina y 9,4 g de éster dietílico de ácido etilomalónico en una atmósfera de nitrógeno primera- mente durante 1 hora a 150°, después durante 2 horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg, donde la fracción principal, que se obtiene a una temperatura del baño de 130-150° en forma de aceite viscoso, se vuelve a limpiar a continuación otra vez en vacío por destilación. El destilado se disuelve en acetona y la solución se mezcla con 5 % de agua. Se decantiza de las partes resinosas precipitadas y la solución se mezcla gota a gota con éter, con lo que cristaliza en forma de prismas planos el dihidrato de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de recrystalizar dos veces de acetona/agua el dihidrato funde a 80-115° bajo cesión de agua de cristal. El hidrocioruro funde después de cristalización de etanol o etanol/éter a 246-250° (descomposición).

EJEMPLO 23.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-isopropilo-3,5-diceto-pirazolidina.

25. Se calientan 7,15 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W '-metilo-hidracina y 10,1 g de éster dietílico de ácido isopropilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 3½ horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a continuación
- 30.

2376 14

18 SEP



- a 0,1 mm Hg; obteniéndose a una temperatura del baño de 140-180° un aceite viscoso. El destilado se disuelve en 18,3 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n acuoso, la solución se vaporiza hasta secar y la solución del residuo en etanol se mezcla lentamente con éter hasta que empiece a enturbiar. El hidrocloreuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-isopropilo-3,5-diceto-pirazolidina cristaliza en prismas que, recristalizados dos veces de etanol, después de agua/acetona, funden a 238-242°. El hidrocloreuro se disuelve facilmente en agua con reacción neutral.

10.

EJEMPLO 24.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-bencilo-3,5-diceto-pirazolidina.

- Se calientan 7,15 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W'-metilo-hidracina y 12,5 g de éster dietílico de ácido bencil-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción aun caliente se recibe en acetona, iniciándose inmediatamente la cristalización. Después de recristalizar de metanol/éter, y luego de metanol acuoso la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-bencilo-3,5-diceto-pirazolidina contiene 1 mol de agua de cristal que no es cedida aunque se caliente en alto vacío a 100°. El monohidrato sinteriza a aprox. 140° y funde bajo descomposición a 155-165°.

20.

25.

EJEMPLO 25.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

- Se calientan 7,85 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W'-etilo-hidracina y 11,8 g de éster dietílico de

30.

2376 14



ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos a 180°, con lo que se destila etanol. El residuo viscoso, resinoso se disuelve en metanol, la solución se hierve con carbón animal, se filtra y se estrecha con lo que cristaliza 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de recrystalizar otra vez de metanol se obtiene el punto de fusión 247-252° (descomposición). El compuesto es higroscópico y cristaliza después de reposar al aire con 2 mol de agua de cristal.

EJEMPLO 26.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

Se calientan 7,85 g de W-(N-metilo-piperidilo-4)-W'-etilo-hidracina y 10,8 g de éster dietílico de ácido butilomalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 180°, con lo que destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,07 mm Hg obteniéndose la fracción principal a una temperatura del baño de 135-160° en forma de aceite viscoso incoloro. El destilado se disuelve en 21 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2,014-n acuoso, la solución se vaporiza hasta secar y la solución del residuo en etanol se mezcla lentamente con éter con lo que cristaliza el hidrocloreuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-n-butilo-3,5-diceto-pirazolidina. Después de recrystalizar dos veces de etanol, el hidrocloreuro funde a 183-187° (descomp.) El hidrocloreuro es higroscópico y cristaliza al reposar en el aire con 1 mol de agua de cristal.

16 SEP.



237614

EJEMPLO 27.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-alilo-3,5-diceto-pirazolidina.

5. Se calientan 7,85 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W '-etilo-hidracina y 10,0 g de éster dietílico de ácido alilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas a 150°. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg y la fracción que se obtiene a una temperatura del baño de 130-170° en forma de aceite viscoso se limpia

10. a continuación nuevamente en vacío por destilación. El destilado se introduce en poco cloruro metilénico para su cristalización y los cristales obtenidos se recristalizan dos veces de acetona. La 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-alilo-3,5-diceto-pirazolidina es muy higroscópica, recoge en el aire 2 mol de agua de cristal, sinteriza entonces a unos 80° bajo cesión de agua y funde a 124-126°.

15.

EJEMPLO 28.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

20. Se calientan 8,55 g de W -(N-metilo-piperidilo-4)- W '-isopropilo-hidracina y 11,8 g de éster dietílico de ácido fenil-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 180°, con lo que se destila lentamente metanol. Después de enfriar se disuelve la mezcla de reacción en

25. 500 cm<sup>3</sup> de metanol, se hierve con carbón animal y la solución se filtra sobre tierra "Fuller" altamente limpiada. Después de enfriar se obtiene la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina del punto de fusión 247-250°. De agua cristaliza el compuesto

30. con 1 mol/agua de cristal en forma de prismas planos que

10 SEP.

237614



sinterizan a aprox. 230° y funden a 245-250°.

EJEMPLO 29.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-metilo-3,5-diceto-pirazolidina.

5. Se calientan 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega'$ -isopropilo-hidracina y 7,1 g de éster dietílico de ácido metilomalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg
10. obteniéndose a una temperatura del baño de 120-150° un aceite incoloro que en frío solidifica en forma resinosa, El destilado se disuelve en etanol y se agrega éter, con lo que cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-metilo-3,5-diceto-pirazolidina
15. en forma de prismas.

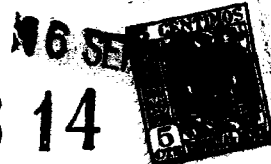
Al reposar en el aire la sustancia recoge  $\frac{1}{2}$  mol de agua de cristal. El compuesto sinteriza entonces bajo fusión parcial a partir de 95°, vuelve a solidificarse y funde entonces a 122-129°.

20. EJEMPLO 30.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina.

25. Se calientan 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega'$ -isopropilo-hidracina y 7,8 g de éster dietílico de ácido etilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno primeramente durante 1 hora a 150°, después durante 3 horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg, con lo que a una temperatura del baño de 125-150° se obtiene un aceite
30. viscoso incoloro. El destilado se disuelve en éter, se

2376 14



5. filtra, la solución se vaporiza hasta secar, el residuo se mezcla con 10 cm<sup>3</sup> de ácido bromohidrogénico 2,1-n acuoso y la solución se vuelve a vaporizar hasta secar. La solución del residuo en isopropanol da, al mezclar con éter, el hidrobromuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina. Recristalizando de etanol/éter y etanol funde el hidrobromuro a 208-214° (descomp.).

EJEMPLO 31.

10. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-n-propilo-3,5-diceto-pirazolidina.

15. 8,55 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-isopropilo-hidracina y 8,5 g de éster dietílico de ácido n-propilo-malónico se calientan en una atmósfera de nitrógeno durante ½ horas a 150°, después durante 3 horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg con lo que a una temperatura del baño de 130-160° se obtiene la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-n-propilo-3,5-diceto-pirazolidina en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo.

20. El hidrobromuro sinteriza, después de recristalizar de isopropanol y etanol/éter, a partir de 195° y funde a 201-205° bajo descomposición.

25. EJEMPLO 32.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2,4-diisopropilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30. Se calientan 8,55 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-isopropilo-hidracina y 8,5 g de éster dietílico de ácido isopropilo-malónico en una atmósfera de

2376 14

nitrógeno durante 4 horas a 180°, con lo que destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila entonces a 0,1 mm Hg con lo que a una temperatura del baño de 125-145° se obtiene la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2,4-diisopropilo-3,5-diceto-pirazolidina en forma de aceite de color ligeramente amarillo.

5.

EJEMPLO 33.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-hexilo-3,5-diceto-pirazolidina.

10.

Se calientan 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega'$ -isopropilo-hidracina y 12,2 g de éster dietílico de ácido hexilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 3½ horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg

15.

y la fracción principal, que se obtiene a una temperatura del baño de 120-145° en forma de aceite viscoso, se limpia a continuación por destilación de nuevo en alto vacío. El destilado se disuelve en 20,1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2,014-n acuoso y se vaporiza hasta secar. La

20.

solución del residuo en acetona se mezcla lentamente con éter con lo que al frotar se obtiene el hidrocioruro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-hexilo-3,5-diceto-pirazolidina cristalizado en forma de placas rectangulares y planas. Después de recrystalizar dos

25.

veces de acetona el hidrocioruro funde a 170-178° (descomposición).

EJEMPLO 34.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-ciclohexilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30.

Se calientan 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-

73 SEP

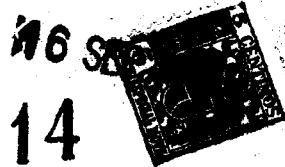
2376 14

- 4)-  $\omega$ '-isopropilo-hidracina y 12,1 g de éster dietílico de ácido ciclohexilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 180°, con lo que se destila lentamente etanol. La mezcla de reacción se destila a 0,1 mm Hg con lo que la fracción principal se obtiene a una temperatura del baño de 130-160° en forma de aceite viscoso. El destilado se disuelve en poco metanol, se mezcla con 18,4 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2,014-n acuoso y la solución se vaporiza hasta secar. El residuo se disuelve en acetona de donde, después de algún tiempo, se separa el hidrocloreuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-ciclohexilo-3,5-diceto-pirazolidina en forma de agujas. Se recristaliza dos veces de etanol/éter. Punto de fusión 245-250° (descomp.).

15. EJEMPLO 35.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-bencilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

20. La suspensión de 1,46 g de dihidrocloreuro de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega$ '-bencilo-hidracina en 10 cm<sup>3</sup> de metanol se mezcla con 840 mg de hidrógeno-carbonato de sodio. Se calienta durante 5 minutos, se agregan 1,18 g de éster dietílico de ácido fenilomalónico, se destila el metanol y el residuo se calienta primero durante  $\frac{1}{2}$  hora a 150°, después durante 45 minutos a 180°. La mezcla de reacción viscosa se calienta brevemente con etanol, el cloruro de sodio sin disolver se retira por filtración, y el filtrado se vaporiza hasta secar. El residuo espumoso se recibe en etanol, se agrega éter, con lo que se separan cristales incoloros del punto de fusión 265-275°. Se filtra, la masa de cristales se



2376 14

5. disuelve en 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n acuoso, la solución se vaporiza hasta secar y el residuo se recristaliza tres veces de metanol/éter. El hidrocioruro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-bencilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina funde bajo descomposición a 252-257<sup>o</sup>; sintetiza a partir de 245<sup>o</sup>.

EJEMPLO 36.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

10. Se calientan 1,71 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-isopropilo-hidracina y 2,07 g de amida de éster etílico de ácido fenilomalónico durante 1 hora a 180<sup>o</sup> con lo que en la fusión se forma inmediatamente amoníaco. La mezcla de reacción viscosa se disuelve en metanol
15. caliente, con lo que al enfriar cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. De la lejía madre se obtiene, después de agregar éter, otra fracción más. Después de recristalizar de metanol el compuesto funde a 247-250<sup>o</sup>.

20. EJEMPLO 37.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-bencilo-3,5-diceto-pirazolidina.

25. Se calientan 7,16 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-metilo-hidracina y 11,95 g de amida de éster etílico de ácido bencilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 160<sup>o</sup>. La mezcla de reacción se frota a continuación con acetona y se filtra. Después de recristalizar de metanol acuoso se obtiene el monohidrato de la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-metilo-4-bencilo-3,5-diceto-pirazolidina. Punto de fusión 155-165<sup>o</sup>
- 30.

16 SEP 1957

2376 14

(descomp.); sinteriza a partir de 140°.

EJEMPLO 38.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

5. Se calientan 7,85 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega'$ -etilo-hidracina y 8,90 g de amida de ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 100° con lo que la amida se disuelve lentamente. La mezcla de reacción resinosa se disuelve en metanol, la solución se trata con carbón animal, se filtra y estrecha con lo que cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. El compuesto es higroscópico. Después de recrystalizar dos veces de metanol el dihidrato funde a 247-252° (descomp.).

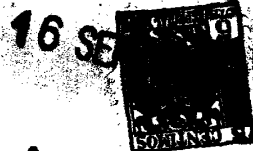
15. EJEMPLO 39.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

20. Se calientan 8,55 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega'$ -isopropilo-hidracina y 8,90 g de diamida de ácido fenilmalónico en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 150°; con lo que la diamida se disuelve lentamente. La mezcla de reacción se disuelve en metanol, la solución se trata con carbón animal, se filtra y estrecha con lo que cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Punto de fusión 247-250°. El monohidrato se obtiene por cristalización de agua. Punto de fusión 246-250°, sinteriza a partir de 230°.

EJEMPLO 40.

30. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-etilo-3,5-



2376 14

diceto-pirazolidina.

5. A una solución de 8,0 g de dihidracida de ácido etilomalónico en 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n se gotea agitando bien y enfriando con hielo una solución de 6,9 g de nitrito de sodio en 15 cm<sup>3</sup> de agua. Tan pronto como se separa una sustancia aceitosa se agregan 50 cm<sup>3</sup> de éter, después de 1 hora se separa la capa etérica, se lava con solución de bicarbonato de sosa y cloruro de sodio y a 0° se seca sobre sulfato de sodio.
10. A la solución etérica se gotea después de 2 horas, agitando y enfriando con hielo, una solución de 8,55 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-isopropilo-hidracina en 20 cm<sup>3</sup> de éter con lo que inmediatamente se separa una precipitación grasosa. Después de reposar durante 3
15. días se calienta la mezcla al reflujo durante 4 horas hasta hervir. Después de retirar el éter se destila el residuo bajo 0,1 mm Hg, obteniéndose a una temperatura del baño de 125-180° un aceite viscoso incoloro. Después de destilar nuevamente en alto vacío se obtiene el
20. hidrobromuro de la fracción pura en la forma descrita en el ejemplo 30. El hidrobromuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-etilo-3,5-diceto-pirazolidina funde después de recristalización de etanol/éter y etanol a 209-214° (descomp.). El punto de fusión mezclado con
25. el hidrobromuro obtenido según el ejemplo 30 no muestra depresión.

EJEMPLO 41.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

30. Se mezclala solución de 3,94 g de dicloruro

16 SEP 1954

237614

- n-butilo-malonílico en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo abs. agitando y enfriando, gota a gota con la solución de 3,14 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega$ '-etilo-hidracina en 15 cm<sup>3</sup> de cloroformo y después con 5,5 cm<sup>3</sup> de trietiloamina.
5. Se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente y después se calienta durante 1 hora hasta hervir. La solución se vaporiza entonces en vacío, el residuo se extrae con éter hirviendo, la solución etérica se filtra sobre carbón animal y se vaporiza. El aceite residual
10. se destila a 0,2 mm Hg, con lo que una temperatura del baño de 140-170° se obtiene un aceite ligeramente amarillo. El destilado se disuelve en 6,8 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n acuoso, la solución se vaporiza hasta secar y el residuo se disuelve en etanol. Después de
15. agregar éter, cristaliza el hidrocloreto de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-etilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina en prismas, que, después de recristalización de etanol, funden a 183-187°.

EJEMPLO 42.

20. 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

- Se mezcla una solución de 3,94 g de dicloruro n-butilo-malonílico en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo abs. agitando bien y enfriando gota a gota, primeramente con la
25. solución de 3,42 g de  $\omega$ -(N-metilo-piperidilo-4)- $\omega$ '-isopropilo-hidracina en 15 cm<sup>3</sup> de cloroformo y después con 5,5 cm<sup>3</sup> de trietiloamina. Se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente y se calienta a continuación durante 1 hora hasta ebullición. La solución se vaporiza
30. entonces en vacío, el residuo se extrae con éter

237614

- hirviendo, la solución etérica se filtra a través de carbón animal y se vaporiza. El residuo se destila a 0,1 mm Hg. El aceite que se obtiene a una temperatura del baño de 145-170°, de color ligeramente amarillo, se
5. disuelve en 6,5 cm<sup>3</sup> de ácido bromohidrogénico 2,05-n acuoso, la solución se vaporiza hasta secar y la solución del residuo en poco isopropanol se mezcla lentamente con éter. El hidrobromuro de 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2-isopropilo-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina cristaliza
10. en plaquitas que, después de recrystalizar de isopropanol/éter sinterizan a partir de 190° y funden a 195-199°.

EJEMPLO 43.

1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina.

- Se calientan 11,67 g de W + (N-metilo-piperidilo-4)-W'-benzoil-hidracina del punto de fusión 150° y 10,8 g de éster dietílico de ácido butilo-malónico en una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas a 180° con lo que se destila lentamente etanol. A continuación se
15. disuelve la mezcla de reacción en la doble cantidad de metanol, con lo que cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-4-butilo-3,5-diceto-pirazolidina. Punto de fusión del compuesto 140-145°. El grupo benzoílico ha sido disociado durante la condensación.
- 20.

EJEMPLO 44.

25. 1-(N-butilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina.

- Se calientan 1,71 g de N-butilo-piperidilo-4-hidracina y 2,36 g de éster dietílico de ácido fenilo-malónico durante  $\frac{1}{2}$  hora a 180° con lo que después de breve tiempo empieza a cristalizar la mezcla de reacción.
30. Se hierve con etanol y se filtra la 1-(N-butilo-piperidilo-



2376 14

4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina. Es insoluble en todos los disolventes usuales y funde a 330-335<sup>o</sup> bajo descomposición. Para la obtención del hidrocioruro se calientan 1,02 g de la base en una solución de 5 cm<sup>3</sup> de metanol y 3,25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n acuoso, se filtra de lo poco sin disolver, el filtrado se vaporiza hasta secar<sup>y</sup> el residuo se recristaliza de etanol.

5. El hidrocioruro de 1-(N-butilo-piperidilo-4')-4-fenilo-3,5-diceto-pirazolidina cristaliza en prismas que funden bajo descomposición a 187-193<sup>o</sup>.

EJEMPLO 45.

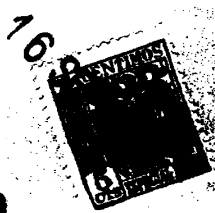
1-(N-metilo-piperidilo-4')-2,4-dimetilo-3,5-diceto-pirazolidina.

15. Se calientan 2,83 g de ω-(N-metilo-piperidilo-4)-ω'-metilo-hidracina y 3,48 g de éster dietílico de ácido metilomalónico en una atmósfera de nitrógeno, primero durante ¼ hora a 150<sup>o</sup>, después 4 horas a 180<sup>o</sup>. La mezcla de reacción solidificada en forma cristalina se disuelve en etanol, la solución se hierve con carbón animal, se filtra y el filtrado se mezcla con éter. Al frotar cristaliza la 1-(N-metilo-piperidilo-4')-2,4-dimetilo-3,5-diceto-pirazolidina. Cristaliza de alcohol éter 1:1 en dos modificaciones, de las cuales una funde a 165-168<sup>o</sup>, la otra a unos 195-198<sup>o</sup>. Al reposar en el aire se recogen 1¼ mol de agua de cristal.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle.

30.



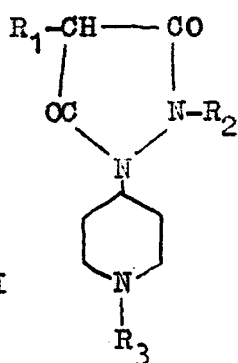
237614

5. en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con fecha 4 de octubre de 1956, nº 38172; 1 de noviembre de 1956, nº 39167; 9 de febrero de 1957, nº 42537 y 30 de agosto de 1957, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 3,5-dicetopirazolidina"; caracterizándose por lo siguiente:

10.

12.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 3,5-dicetopirazolidina, de la fórmula general I

15



R<sub>1</sub> = Resto alifático, aromático alicíclico o arilalifático

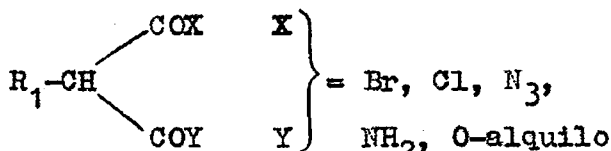
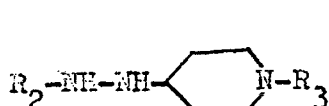
R<sub>2</sub> = H, alquilo, acilo, resto arilalifático

R<sub>3</sub> = Alquilo (1 - 4 C)

20.

caracterizado porque las piperidilo-4-hidracinas de la fórmula general

25.



se reaccionan con derivados reaccionables del ácido

237614



malónico de la fórmula general III, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba mencionado y, en caso dado se disocia el grupo acílico.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 3,5-dicetopirazolidina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 de septiembre de 1957.

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO 