





247141

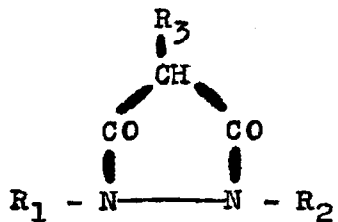
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DIOXOPIRAZOLIDINAS",  
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASI-  
LEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento  
para la preparación de derivados de la dioxopirazolidina de  
fórmula general



en la que significan:

10 FE



247141

- $R_1$  un radical arilo, o radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alkilo,
- $R_2$  un radical alkilo, o radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alkilo, y
5.  $R_3$  un radical alkilo con por lo menos dos átomos de carbono, un radical cicloalkilo, aralkilo o arilo que pueden estar aún sustituidos por radicales de éter, mediante transposición de una diaril-, o bien de una arilalkilhidrazina con un éster monocarboxílico alifático o arilalifático y un dialkiléster carbónico, en presencia de un medio de condensación alcalino, en una fase.
- 10.

Es conocido el preparar los compuestos anteriores a base de ésteres malónicos y diarilhidrazinas en presencia de alcoholatos alcalinos.

15. Además está descrito en los *Chemische Berichte* 1957, págs. 537-42, un procedimiento para la preparación de estos compuestos mediante transposición de monoacildiarilhidrazinas con ésteres carbónicos en presencia de un medio de condensación alcalino.

20. Ahora bien, se ha podido comprobar, sorprendentemente, que estos compuestos pueden ser obtenidos, asimismo, por transposición de una diarilhidrazina con un dialkiléster carbónico y un éster carboxílico alifático o arilalifático de fórmula  $R_3CH_2COO.Alk$  en la que  $R_3$  tiene el significado antes indicado y Alk significa un radical alkilo inferior, en presencia de un medio de condensación alcalina. En lugar de una diarilhidrazina puede utilizarse del mismo modo también una arilalkilhidrazina. La ventaja particular de este procedimiento estriba en el hecho de que a base de los materiales de partida citados se
- 25.
30. puede obtener en una fase en buen rendimiento un producto, cuya

247141



pureza después de recristalizado una sola vez corresponde a todas exigencias farmacéuticas.

5. La reacción es llevada a cabo, ventajosamente, disolviendo o suspendiendo primero la diarilhidrazina y el medio de condensación alcalino, por ejemplo un hidruro alcalino, una amida alcalina, o un metal alcalino, en un disolvente inerte, vg. en un hidrocarburo aromático, o en un éter de alto punto de ebullición, dejando seguidamente entrar a gotas bajo agitación la mezcla del éster carbónico y del éster carboxílico alifático.
10. Si la temperatura sube excesivamente deprisa es recomendable un moderado enfriamiento exterior. Tan pronto como, después de terminada la adición, la temperatura ya no suba, se comienza a calentar con precaución, aumentando la temperatura exterior paulatinamente hasta unos 150°C y se mantiene durante 12 a 15 horas a esta temperatura. La elaboración ulterior se efectúa de modo usual por disolución del residuo en agua, segregación de la capa orgánica y acidulación de la fase acuosa. Mediante recristalización en una sola vez de metanol, o etanol, se puede obtener un producto de elevada pureza, siendo los rendimientos en producto puro de 50 - 65%.
15. 20.

25. También se puede aislar directamente la sal alcalina de la dioxipirazolidina respectiva de la mezcla reaccional, mezclando esta última con poca agua, segregando la fase orgánica y separando casi cuantitativamente de la fase acuosa la sal alcalina por precipitación con sal. La sal alcalina, las más de las veces algo oleaginosa puede ser purificada mediante molido con un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano - éter y subsiguiente recristalización.

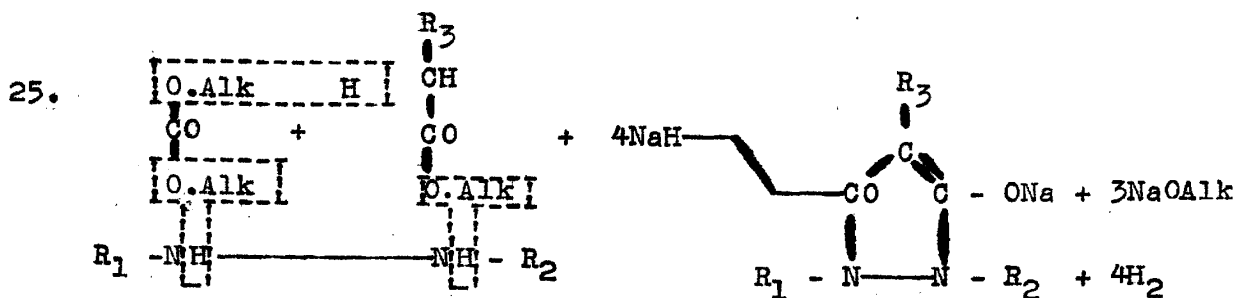
30. En ciertos casos, por ejemplo al llevar a cabo la reacción descrita con un éster carboxílico arilalifático, se puede



247141 10 FEB 1953

llevar a cabo la reacción asimismo en solución alcohólica en presencia de un alcoholato alcalino, a cuyo efecto el disolvente y el alcohol que se forma durante la reacción son destilados, ventajosamente de modo continuo. Con el empleo de ésteres carboxílicos alifáticos, no obstante, en general, los disolventes y medios de condensación indicados antes se han demostrado como notablemente mejores.

Los materiales de partida son utilizados en cantidades aproximadamente equimolares; se ha demostrado como ventajoso un exceso de un 10 a 30% de dialkiléster carbónico. El medio de condensación alcalino, no obstante, ha de utilizarse en exceso considerable. Si se utiliza por mol de las demás materias de partida sólo un mol del medio de condensación alcalino, entonces el rendimiento es solamente poco más allá del 20%. El óptimo está situado en 4 veces la cantidad molar, con lo cual se puede alcanzar un rendimiento de hasta el 65% en producto puro. Para la combinación de los 3 moles de alcohol que se disocian durante la reacción, se gasta 3 moles del medio de condensación, por ejemplo de hidruro sódico; si no está presente ningún exceso ulterior en medio de condensación, entonces en la formación del anión queda liberado un mol de alcohol que descompone el hidruro sódico inalterado aún presente que es necesario para la reacción.





247141 10FE

5. Si se utiliza alcoholato sódico empleando ésteres carboxílicos arilalifáticos como único medio de condensación, y si el alcohol que se va formando es destilado continuamente, entonces es innecesario un exceso de medio de condensación alcalino.

10. No se debe bajar esencialmente por debajo de la temperatura indicada de 150°C. A la temperatura de baño maría, por ejemplo, se origina, bajo condiciones reaccionales por lo demás idénticas, principalmente N-carbalcoxidiarilhidrazina y N-acildiarilhidrazina. Temperaturas superiores a 160°C no producen resultados más buenos, sino al contrario, provocan una descomposición parcial del producto. Debido a la fácil accesibilidad de las materias de partida y de la cómoda posibilidad de llevar a cabo la reacción en una sola fase, este procedimiento es superior, tanto al procedimiento de la memoria de la solicitud de patente alemana B 34 778 IVc/12p, como asimismo a los demás procedimientos conocidos hasta el presente para la preparación de dioxopirazolidinas substituídas.

15. Los ejemplos siguientes sirven para dilucidar más detenidamente la invención.

20. E J E M P L O 1.

25. 184 g de hidrazobenceno (1 mol) son disueltos en 2 litros de xileno y calentados, después de la adición de 200 g de suspensión al 50% de aceite mineral - hidruro sódico (4.1 mols), a 75°C. Seguidamente se deja afluir dentro de 2 horas una mezcla de 166 g (1.15 mols) de etiléster n-caprónico y 144 g (1.22 mols) de dietiléster carbónico, manteniendo al efecto la temperatura antes indicada. A medida que tiene lugar la condensación se desarrolla hidrógeno; después de la terminación de la adición se solidifica la mezcla reaccional. Entonces se aumenta la

30.

24714

10F



5. temperatura exterior a 140°C y se mantiene a esta temperatura durante 12 a 15 horas. Después del enfriamiento la mezcla reaccional es mezclada con agua, disolviéndose al efecto el producto de condensación. La fase orgánica es separada y la solución acuosa del producto de condensación es acidulada con ácido clorhídrico al 20%. Se precipita la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina bruta que es filtrada por aspiración, lavada con agua y recristalizada de metanol. Rendimiento: 190 g (62% del teórico); punto de fusión 105-107°C.

10. E J E M P L O 2.

15. 184 g de hidrazobenceno son transpuestos del modo descrito en el ejemplo 1, en presencia de 200 g de suspensión al 50% de aceite mineral - hidruro sódico con 166 g de etiléster n-caprónico y 144 g de dietiléster carbónico. Después del enfriamiento la mezcla reaccional es mezclada con 1.5 litros de agua, la fase orgánica es separada y de la fase acuosa es precipitada, aproximadamente de modo cuantitativo, mediante adición de cloruro sódico, la sal sódica de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina. El producto algo oleaginoso  
20. es separado y molido con una mezcla de éter y dioxano 10:1, a cuyo efecto se cristaliza a fondo. Después de recristalización de acetona se obtiene la sal sódica pura en pequeños cristales incoloros. Rendimiento: 181 g (54.8% del teórico); punto de fusión: 264°C. La sal es fácilmente soluble en agua; una solución acuosa al 10% tiene un pH de 9.25.

25. E J E M P L O 3.

30. 150 g de hidrazobenceno son disueltos en 1.5 litros de xileno y condensados en presencia de 162 g de suspensión al 50% de aceite mineral - hidruro sódico, como se describe en el ejemplo 1, con 110 g de etiléster butírico y 125 g de dietiléster



247141

carbónico y elaborado ulteriormente. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-etil-pirazolidina bruta es recristalizada de metanol. Rendimiento: 113.5 g (50% del teórico); punto de fusión: 107-108°C.

E J E M P L O 4.

5. 100 g de hidrazobenceno son condensados en 1 litro de xileno en presencia de 108 g de suspensión al 50% de aceite mineral - hidruro sódico del modo descrito en el ejemplo 1, con 103 g de etiléster fenilacético y 84 g de dietiléster carbónico. La 1,2,4-trifenil-3,5-dioxopirazolidina bruta es recogida en
10. cloroformo, la solución es secada y la cantidad principal del cloroformo es evaporada. Después de la adición de éter de petróleo se precipita el compuesto puro en forma de cristales incoloros. Rendimiento: 101 g (56.5% del teórico); punto de fusión 181-183°C.

15. E J E M P L O 5.

- A una solución de 23 g de sodio en 1 litro de metanol absoluto son adicionados 184 g de hidrazobenceno, 212 g de etil-éster fenilacético y 153 g de dietiléster carbónico. La mezcla reaccional es calentada bajo agitación a 110°C de temperatura exterior, a cuyo efecto el alcohol utilizado como disolvente, así como el que se disocia en el transcurso de la reacción, comienzan a destilar. La temperatura exterior es aumentada paulatinamente a 120°C y mantenida durante 1 a 2 horas a esta
20. temperatura hasta que prácticamente ya no destila nada de alcohol. Seguidamente se calienta aún durante 12 a 14 horas a
25. 130°C como máximo. Después del enfriamiento el residuo es disuelto en agua y mezclado con ácido clorhídrico al 20%. La 1,2,4-trifenil-3,5-dioxopirazolidina bruta, precipitada, es filtrada por aspiración, lavada y recristalizada de metanol. Rendimiento: 200 g (61% del teórico); punto de fusión 181-183°C.
- 30.

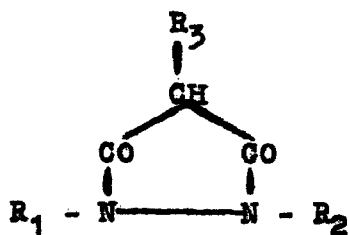


247141

N O T A

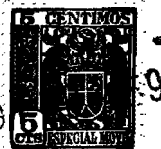
Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana núm. B 47 811 IVb/12p, depositada el día 11 de Febrero de 1.958:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la dioxepirazolidina de fórmula general



en la que significan

- 10.  $R_1$  un radical arilo, o un radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alkilo,
- $R_2$  un radical alkilo, o un radical arilo eventualmente sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alkilo, y
- $R_3$  un radical alkilo con per lo menos dos átomos de carbono, un radical cicloalkilo, aralkilo, o arilo, que pueden estar sustituidos aún por radicales de éteres, o bien de sus sales alcalinas, c a r a c t e r i z a d e
- 15. porque se transpone diarilhidrazinas, o bien alkilarilhidrazinas de fórmula  $R_1-NH-HN-R_2$ , en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado, con ésteres carbónicos alifáticos y arilalifáticos de fórmula  $R_3 \cdot CH_2-COO \cdot Alk$ , en la que  $R_3$  tiene el significado antes indicado, y  $Alk$  significa un ra-



247141

dical alkilo inferior, y con dialkilésteres carbónicos, en presencia de un medio de condensación alcalino y a temperatura aumentada, y porque de la mezcla reaccional son aisladas las sales alcalinas, o bien obtenidos por acidulación los ácidos libres.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la diaril- o bien alkilarilhidrazina, el éster monocarbexílico, así como el dialkiléster carbónico son utilizados en cantidades equimolares.

10.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza varios moles del medio de condensación alcalino, preferentemente cuatro moles, por mol de los demás componentes reaccionales.

15.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como medios de condensación alcalinos hidruros, amidas o metales alcalinos.

20.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como medio de condensación alcalino alcoholatos alcalinos, si  $R_2$  significa un radical arilo.

25.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el medio de condensación alcalino es suspendido en una solución del hidrazobenceno en un disolvente indiferente y porque se adiciona paulatinamente la mezcla del éster carboxílico alifático y del dialkiléster carbónico.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en un disolvente indiferente a temperaturas de 120-150°C.

30.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque de la mezcla reaccional después de la di-



247141

solución en agua y separación de la fase orgánica, las sales alcalinas de las dioxopirazolidinas son precipitadas mediante sal y purificadas por recristalización.

5. 9. Procedimiento para la preparación de dioxopirazolidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de diez páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Febrero de 1.959.

10. J.R. GEIGY, A.G.

P. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
P. R.