



254137

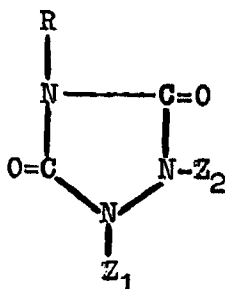
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
3,5-DIOXO-1,2,4-TRIAZOLIDINA", a favor de la firma alemana
E. MERCK Aktiengesellschaft, domiciliada en DARMSTADT (Ale-
mania):

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de nuevos
derivados de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina de fórmula



en la que

254137



R = H, acilo, alkilo, cicloalkilo, arilo, aralkilo, o
-(CH₂)_n-R₁,

n = 1 a 3,

R₁ = -SR₂, -OR₂, N $\begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$ o $\text{---} \bigcirc \text{---}$ alquileno, COOR₂, CON $\begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$

5. R₂ = H, alkilo, arilo, aralkilo,

Z₁ y Z₂ = cicloalkilo o radical arilo que puede estar susti-
tuído eventualmente por Cl, Br, OCH₃ o OCOCH₃ una
o varias veces.

10. Se ha encontrado que las 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidi-
nas según la invención poseen eminentes propiedades analgé-
sicas y antiflogísticas.

Los procedimientos para la preparación de los deri-
vados de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina según el invento
consisten en condensar una semicarbazida de fórmula I



15. en la que

R = H, acilo, alkilo, cicloalkilo, arilo, aralkilo o
-(CH₂)_n-R₁,

n = 1 a 3,

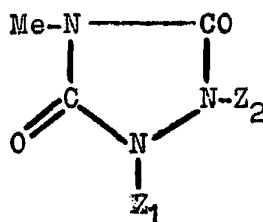
R₁ = OR₂, SR₂, N $\begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$, $\text{---} \bigcirc \text{---}$ alquileno, COOR₂, CON $\begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$

20. R₂ = H, alkilo, arilo, aralkilo, y

Z₁ y Z₂ = cicloalkilo o radical arilo que puede estar even-
tualmente mono- o polisustituído por Cl, Br, OCH₃
o OCOCH₃,

con fosgeno o alkiléster carbónico, o en transponer una 3,5-

25. -dioxo-1,2,4-triazolidina de fórmula II



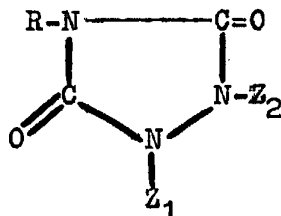
II

en la que

Z_1 y Z_2 tienen la significación antes indicada, y

Me = H, o un equivalente de un átomo de metal, preferentemente Na o K,

5. con un compuesto apropiado para la introducción del sustituyente R (R tiene el significado facilitado antes), bajo formación de un compuesto de fórmula III



III

en la que

Z_1 , Z_2 y R tienen la significación antes indicada.

10. Para la introducción del sustituyente R se puede utilizar por ejemplo un anhídrido de ácido, un halogenuro de fórmula RX (R tiene el significado antes indicado y X es halógeno) o formaldehído, óxido de etileno o de propileno. Además pueden ser transformados compuestos con el sustituyente R = $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ según métodos de por sí conocidos en los ésteres de ácido carbámico, eventualmente N-sustituídos.

- 15.

La condensación de las semicarbazidas de fórmula I con fosgeno puede ser llevada a cabo en presencia de un fi-



254137

jador de ácidos, como vg. piridina, dimetilanilina u otra substancia básica. La reacción se logra, no obstante, asimismo sin una adición de esta naturaleza.

5. La transposición de las semicarbácidas de fórmula I con alquiléster carbónico es llevada a cabo ventajosamente en presencia de un medio de condensación básico, como por ejemplo amida sódica o suspensión de hidruro sódico, así como preferentemente con empleo de un disolvente inerte y a temperatura aumentada (unos 100 a 200°). Como disolvente inerte se prestan por ejemplo xileno, tolueno, o benceno.
10. Para la introducción del sustituyente R en la posición 4 de las 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas según la invención por un halogenuro RX (R y X tienen el significado antes facilitado) se puede emplear vg. el compuesto sódico de dichas substancias. La substitución puede tener lugar mediante ebullición de la sal sódica con un halogenuro correspondiente en un disolvente indiferente. Como disolvente inerte se puede utilizar por ejemplo xileno o tolueno. La preparación del compuesto sódico de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina es lograda por ejemplo mediante ebullición de este último compuesto en solución xilénica con hidruro sódico/suspensión xilénica, o bien con amida sódica, o por simple disolución de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina en la cantidad calculada de lejía de sosa diluída. Ventajosamente se opera a temperatura aumentada. De este modo es bien lograda por ejemplo la transposición con halogenuros de alkilo o con ácidos halogenocarboxílicos, o bien sus derivados, como por ejemplo etiléster cloroacético.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Para la introducción de un radical acilo en la posi



254137

ción 4 de las nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxo-triazolidinas puede ser utilizado el derivado de la triazolidina insubstituído en posición 4, si como medio de acilación es utilizado el anhídrido respectivo (vg. anhídrido acético).

5. La introducción de un grupo hidroxialkilo en la posición 4 de las 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas se logra por una vía ulterior mediante transposición de un compuesto de fórmula II con formaldehído, o con óxido de etileno, o bien de propileno. La introducción del grupo CH_2OH se efectúa por ejemplo con formaldehído. En la ebullición de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina (II) respectiva con formalina se forma, en rendimientos muy bueno, el compuesto 4-metiloxi. La formación de la correspondiente 4-beta-oxietil-, o bien 4-omega-oxipropil-triazolidina tiene lugar, convenientemente, por transposición con óxido de etileno, o bien de propileno. La reacción puede ser llevada a cabo por ejemplo mediante calentamiento durante varias horas de los componentes, preferentemente en la bomba tubular.

15. La introducción del grupo $(\text{CH}_2)_n\text{R}_1$ (R_1 tiene el significado antes facilitado) en la posición 4 de las 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas puede tener lugar por ejemplo sobre una sal, preferiblemente la sal de Na o de K. Con ebullición prolongada en un disolvente inerte, o bien al fundir con un compuesto de halógeno de fórmula $\text{R}_1(\text{CH}_2)_n\text{X}$ (R_1 , n y X tienen el significado antes indicado) se transponen las sales de las 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas (II), en rendimiento bueno, en los compuestos substituídos en posición 4 por el grupo $(\text{CH}_2)_n\text{R}_1$. Las 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas en las que $\text{R}_1 = \text{COOH}$ pueden ser transformadas por ejemplo por el cloruro de ácido en la amida de ácido correspondien-

254137

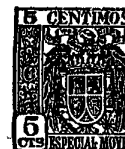


- te, o bien en el éster respectivo. Un éster de esta naturaleza de una 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina puede ser preparado, además, mediante una reesterificación, por ejemplo en presencia de un medio de condensación alcalino, como vg. Na, NaNH₂ o alcoholato de Na. En los compuestos según la invención, además en los que R₁ = CON $\begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ (R₂ tiene la significación indicada), los átomos de hidrógeno en el nitrógeno de amida de ácido pueden ser substituídos por ejemplo con halogenoalkilos en disolventes inertes en presencia de medios de condensación alcalinos, como vg. NaNH₂. Como es natural, resulta posible una alquilación también con un sulfato de alkilo, como por ejemplo sulfato de dimetilo.

- La transformación de compuestos con el substituyente R = (CH₂)_nOH en los ésteres del ácido carbamídico correspondientes, eventualmente N-substituídos (III, R = (CH₂)_n CON $\begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$) se logra según los métodos conocidos por transposición con un derivado del ácido carbamídico apropiado para la esterificación, con un isocianato alcalino, con urea, o con fosgeno, y tratamiento sucesivo con amoníaco, o bien con una amina primaria o secundaria.

- La transposición de compuestos de fórmula general II con isocianatos alcalinos en los derivados monosubstituídos en el nitrógeno de amida de ácido (compuestos de fórmula III, R = (CH₂)_n CONHR₂), se logra por ejemplo por ebullición de los componentes reaccionales en un disolvente inerte en presencia de un catalizador básico, como por ejemplo piridina o tributilamina. Para la esterificación de los compuestos de fórmula general II con ácido carbamídico, o bien sus derivados N-substituídos, se presta ante todo el cloruro de ácido carbamídico, o bien cloruro de ácido carbamídico subs

254137



- tituido en el nitrógeno. La reacción es llevada a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte, como vg. benceno. La transposición de un compuesto de fórmula general II con urea se efectúa a temperaturas más altas. Eventualmente
5. puede ser adicionado un catalizador de metal pesado, como por ejemplo acetato de cinc. En la reacción pueden utilizarse, además, también sales de urea, como vg. nitrato de urea. La reacción de fosgeno con compuestos de fórmula general II puede tener lugar en un disolvente indiferente, como por ejemplo benceno o tolueno. El éster clorofórmico
10. formado puede ser transpuesto a continuación con amoníaco, aminas primarias o secundarias. La reacción puede efectuarse por ejemplo en un disolvente orgánico, como éter, benceno o tolueno. La amina adicionada en exceso combina simultáneamente el ácido clorhídrico naciente. Eventualmente se puede añadir adicionalmente un fijador de ácidos, como vg. trietilamina.

- Las semicarbazidas de fórmula I que se necesitan como material de partida, hasta el presente no están descritas en la literatura. Pueden ser obtenidas, por ejemplo mediante ebullición de un mol de cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico, eventualmente substituido en los núcleos fenílicos, con 2 moles de amoníaco, o bien de la amina correspondiente en un disolvente indiferente. El procedimiento puede ser simplificado, no aislando el cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico de su solución de preparación, sino separándolo por filtración del clorhidrato de piridina (piridina es adicionada como aceptor de protones) e hirviendo el filtrado directamente con dos moles de amina o amoníaco. El derivado de semicarbazida así preparado cris-
- 20.
- 25.
- 30.

254137



taliza de la solución reaccional. La preparación de las N, N'-dicicloalkil-semicarbazidas respectivas tiene lugar de modo análogo por transposición de un cloruro de ácido dicicloalkil-hidrazin-N-carboxílico con amoníaco, o bien con una amina.

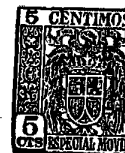
Los derivados de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina según la invención han de ser utilizados como medicamentos.

E J E M P L O S :

A) Materiales de partida.

10. 1) 552 g de hidrazobenceno son disueltos en 5 1/2 l de benceno absoluto y 250 g de piridina. La solución es amasada bajo enfriamiento mediante hielo/agua a 20-30° en la solución de 320 g de fosgeno en 1,8 l de benceno absoluto. La mezcla es hervida al reflujo durante 1 hora y dejada reposar durante la noche. La suspensión caliente de unos 35° entonces es filtrada por aspiración, el filtrado es concentrado y el residuo es recristalizado de alcohol. Rendimiento : 625 g (73,5% del teórico) de cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico del punto de fusión 146°.
15. 2) 130 g de cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico son hervidos al reflujo en 500 cc de amoníaco alcohólico al 10% durante 3 horas. El alcohol excesivo es separado por destilación, el residuo es agitado con agua y el residuo insoluble en agua es recristalizado de aproximadamente 8 l de alcohol. El rendimiento es de 110 g (92% del teórico) de 3,4-difenil-semicarbazida del punto de fusión 207-208°.
20. 3) 493 g de cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico, disueltos en 5 l de benceno absoluto, y 296 g de n-butil
- 25.
- 30.

254137



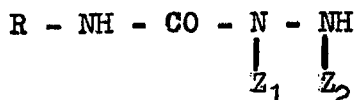
- amina son hervidos al reflujo durante 1 hora. Después de haber estado en reposo durante la noche es separado por aspiración del clorhidrato de n-butyl-amina precipitado y el filtrado es concentrado. El residuo es re-cristalizado de alcohol con carbón. Rendimiento : 288 g (51% del teórico) de N-[n-butyl]-N',N''-difeníl-semicarbazida del punto de fusión 138-140°.
5. 4) 73,8 g de cloruro de ácido hidrazobencen-N-carboxílico son disueltos en 500 cc de benceno absoluto e incorporados en una solución de 18,6 g de metilamina en 200 cc de benceno absoluto. La mezcla es hervida durante 3 horas al reflujo, enfriada y lavada con agua sin tener en cuenta el clorhidrato de metilamina precipitado. La solución bencénica es concentrada y el residuo es recristalizado de alcohol. Rendimiento: 70 g (97% del teórico) de 1-metil-3,4-difeníl-semicarbazida del punto de fusión 162-164°.
10. 5) En una mezcla de 170 g de clorhidrato de dicitclohexilhidrazina simétrico y 74 g de fosgeno en 2 l de benceno son adicionados a gotas en el matraz agitador a 30° de temperatura interior 120 g de piridina en 700 cc de benceno. Se agita durante 1/2 hora a temperatura ambiente y luego se hierve durante 3 horas al reflujo. El clorhidrato de piridina precipitado después del enfriamiento es filtrado por aspiración, lavado con benceno fresco, y las soluciones bencénicas reunidas son concentradas por evaporación. El residuo es recristalizado de poca acetona. El cloruro de ácido dicitclohexilhidrazin-N-carboxílico presenta un punto de fusión de 66-67°.
15. 6) 34 g de cloruro de ácido dicitclohexilhidrazin-N-carboxí
- 20.
- 25.
- 30.

254137



lico simétrico y 15,3 g de n-propilamina son hervidos en 300 cc de benceno durante 3 horas al reflujo, enfriados, y el precipitado es filtrado por aspiración. El residuo de filtración por aspiración es lavado con benceno y éter. Los filtrados reunidos son evaporados y el residuo es precipitado de alcohol con éter. Punto de fusión de la N-(n-propil)-N',N''-díciclohexilsemicarbazida 269-270°.

En reacción análoga son obtenidos entre otros, también los siguientes derivados de la semicarbazida;



R	Z ₁ y Z ₂	F
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	157 - 159°
CH ₂ CH ₂ OH	"	167 - 169°
n-C ₃ H ₇	"	153 - 154°
i-C ₃ H ₇	"	160 - 161°
CH ₂ -(CH ₂) ₂ OCH ₃	"	147 - 148°
i-C ₄ H ₉	"	139 - 141°
C ₄ H ₉ terciario	"	180 - 182°
C ₂ H ₄ -C ₆ H ₅	"	195 - 196°
CH ₂ -C ₆ H ₅	"	166 - 168°
C ₆ H ₆	"	155 - 156°
C ₆ H ₅	"	211 - 212°
n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₆	269 - 270°
i-C ₃ H ₇	p-ClC ₆ H ₅	116°
n-C ₃ H ₇	"	143°
"	m-ClC ₆ H ₅	Öl.

254137

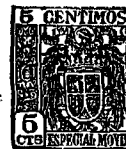


n-C ₃ H ₇	o-ClC ₆ H ₅	114 - 116°
"	p-BrC ₆ H ₅	125 - 126°
"	m-BrC ₆ H ₅	öl

B) Productos finales.

5. 1) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-[n-butyl]-1,2,4-triazolidina
283 g (1 mol de N-[n-butyl]-N',N''-difenilsemicarbazida en 150 cc de xileno absoluto son mantenidos con 215 g (0,18 mol) de suspensión de hidruro sódico/xileno bajo agitación durante 1/2 hora a 60°. Entonces la mezcla es enfriada a unos 25-30°, adicionando 118 g (0,1 mol) de dietiléster carbónico y calentando cuidadosamente. A unos 70-80° de temperatura de baño se inicia una vehe-
10. mente generación gaseosa, por lo cual resulta necesario un enfriamiento con hielo y agua. Seguidamente es hervido al reflujo durante 3 horas, enfriado, siendo la so-
15. lución xilénica lavada con ácido clorhídrico diluido y agua, secada y evaporada. El residuo es recristalizado de etanol al 70%. Rendimiento: 221 g (71,5% del teórico) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-[n-butyl]-1,2,4-triazoli-
20. dina del punto de fusión 88°.
- 2) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-[n-butyl]-1,2,4-triazolidina 14,2 g de N-[n-butyl]-N',N''-difenil-semicarbazida en 200 cc de benceno absoluto y 12,5 cc de piridina absoluta son adicio-
25. nados bajo agitación y enfriamiento con hielo y agua en la solución de 7,5 g de fosgeno en 75 cc de benceno absolu-
to. La mezcla es hervida al reflujo durante 5 horas, en-
friada, y el residuo insoluble es filtrado por aspira-
ción. El residuo de filtración higroscópico es amasa-
do con agua. Las porciones insolubles son filtradas por
aspiración y recristalizadas de hexano. Rendimiento :

254137



- 0,85 g (6% del teórico) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- \sqrt{n} -butil]-1,2,4-triazolidina del punto de fusión 87-88°.
- 3) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- \sqrt{n} -butil]-1,2,4-triazolidina.
28,3 g (0,1 mol) de N- \sqrt{n} -butil]-N',N''-difenil-semicarba
5. cida en 200 cc de benceno absoluto son paulatinamente calentados bajo agitación con 7,8 g de amida sódica y 11,8 g de dietiléster carbónico. A 125° de temperatura de baño se inicia una vehemente generación gaseosa (NH₃) que mantiene espontáneamente en ebullición la mezcla
10. reaccional. Una vez atenuada la reacción se hierve aún durante 3 horas al reflujo, siendo terminada la elaboración, finalmente, como bajo B, 1). Rendimiento : 16,8 g (54% del teórico) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- \sqrt{n} -butil]-1,2,4-triazolidina del punto de fusión 87-88°.
15. 4) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\sqrt{\beta}$ -dietilaminoetil]-1,2,4-triazolidina.
25,3 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina en 500 cc de xileno absoluto son hervidos al reflujo durante una hora con 10,7 g de suspensión de hidruro sódico/
20. /xileno al 20%. La sal de Na de la triazolidina insubstituída se precipita. Interinamente se prepara por tratamiento de clorhidrato de beta- $\sqrt{\beta}$ -cloruro de dietilaminoetilo] con solución saturada de hidrógeno sódico-carbonato acuosa, repetida eterificación, y subsiguiente secado sobre K₂CO₃ sólido, una solución etérea de base de
25. cloruro de beta-dietilaminoetilo. Esta, después de enfriamiento, es incorporada en la solución xilénica anterior y la mezcla es hervida a continuación al reflujo durante 12 horas. La mezcla reaccional enfriada es separada
30. por aspiración del NaCl precipitado y evaporada. El residuo es transformado en el clorhidrato y éste es precipitado

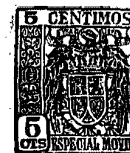
254137



de la solución acetónica mediante éter, Rendimiento: 35 g (90% del teórico) de clorhidrato de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- β -diethylaminoethyl-1,2,4-triazolidina del punto de fusión 93-94°.

5. 5) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- β -methylmercapto-ethyl-1,2,4-triazolidina
- 13,7 g de la sal de Na de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina en 250 cc de alcohol son hervidos al reflujo durante 1 1/2 horas. La mezcla reaccional es filtrada en caliente por aspiración de la sal común precipitada, el filtrado es evaporado y el residuo recristalizado de n-hexano. Rendimiento: 13,8 g (85% del teórico) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- β -methylmercapto-ethyl-1,2,4-triazolidina.
10. 6) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-propyl-1,2,4-triazolidina.
- 26,9 g (0,1 mol) de N-n-propyl-N',N''-difenilsemicarbazida, disueltos en 300 cc de xileno absoluto, son mezclados con la solución de 15 g (0,15 mol) de fosgeno en 200 cc de xileno y calentados a 100°. Seguidamente se inicia visible generación de HCl. La mezcla es agitada durante 3 horas, haciendo pasar simultáneamente N₂ a 100°, enfriada y evaporada al vacío. El residuo, un aceite de color rojo, oscuro, suministra después de cromatografía en óxido de aluminio, 8 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-propyl-1,2,4-triazolidina.
15. 7) 1,2-diciclohexil-3,5-dioxo-4-n-propyl-1,2,4-triazolidina.
- 34 g de N-n-propyl-N',N''-di-ciclohexilsemicarbazida, 28,7 g de suspensión al 20% de hidruro sódico/xileno y 14,2 g dietiléster carbónico, son paulatinamente calen-
- 20.
- 25.
- 30.

254137

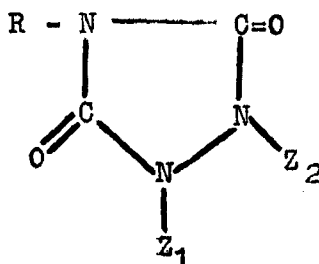


tados en 250 cc de xileno absoluto. A aproximadamente 80° de temperatura interior se va iniciando poco a poco una reacción. A continuación, la mezcla es hervida al reflujo durante 3 horas, enfriada y sacudida con agua.

5. La solución xilénica secada es evaporada al vacío y el residuo oleaginoso es cromatografiado sobre gel silíceo. El aceite que eluye con cloroformo es la 1,2-diciclohexil-3,5-dioxo-4-[n-propil]-1,2,4-triazolidina.

En reacciones análogas pueden ser obtenidas, además,

10. los 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinas siguientes :



R	Z ₁ y Z ₂	F.
H	C ₆ H ₅	216 - 217°
CH ₃	"	141 - 142°
C ₂ H ₅	"	130 - 131°
n-C ₃ H ₇	"	80 - 81°
i-C ₄ H ₉	"	91 - 92°
C ₄ H ₉ terciario	"	163 - 165°
n-C ₅ H ₁₁	"	76 - 77°
i-C ₅ H ₁₁	"	112 - 113°
n-C ₆ H ₁₃	"	47 - 48°
n-C ₇ H ₁₅	"	81
n-C ₈ H ₁₇	"	49 - 50°

254137



n-C ₉ H ₁₉	C ₆ H ₅	48 - 49°
n-C ₁₀ H ₂₁	"	51 - 52°
n-C ₁₂ H ₂₅	"	63 - 64°
n-C ₁₆ H ₃₃	"	67 - 68°
(CH ₂) ₃ -OCH ₃	"	78 - 79°
C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	"	153 - 154°
C ₆ H ₅	"	183 - 184°
C ₆ H ₆	"	127 - 128°
n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₆	ö1
i-C ₃ H ₇	p-Cl-C ₆ H ₅	153 - 154°
n-C ₃ H ₇	m-Cl-C ₆ H ₅	ö1
"	o-Cl-C ₆ H ₅	126 - 127°
"	p-BrC ₆ H ₅	81 - 82°
"	m-BrC ₆ H ₅	107 - 108°

8) Acido beta- $\left[1,2\text{-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4)}\right]$ -acético.

90 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina-4-potasio y 36 g de cloroacetato sódico son molidos durante una hora en el molino de bolas y seguidamente llevados a fusión mediante calentamiento lento. La masa fundida es mantenida durante 1/2 hora a 220°, luego enfriada, disuelta en agua, la solución acuosa es acidulada y extraída con éter. El ácido es extraído de la solución etérea con solución de carbonato hidrogenosódico y el ácido beta- $\left[1,2\text{-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4)}\right]$ -acético es precipitado con ácido. El compuesto es recristalizado de alcohol acuoso al 50%. Rendimiento 46 g (48%), punto de fusión 146-148.

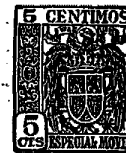
15. 9) etiléster beta- $\left[1,2\text{-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4)}\right]$ -acético.



254137

- 10 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-sodio y 4,5 g de etiléster monocloroacético son hervidos al reflujo durante 3 horas en 250 cc de alcohol. El precipitado que se ha formado es filtrado por aspiración, el filtrado es evaporado y el residuo recristalizado de metanol. Rendimiento 7,3 g (60%); punto de fusión 118 - 119°.
5. 10) Dietilamida de ácido beta- $\sqrt{1,2}$ -difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4) $\sqrt{7}$ -acético.
10. 5,6 g del ácido beta- $\sqrt{1,2}$ -difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4) $\sqrt{7}$ -acético, preparado con arreglo al ejemplo 8, y 30 cc de cloruro de tionilo son hervidos al reflujo durante 1/2 hora. El SOCl_2 excesivo es evaporado y el cloruro de tionilo acaso aún adherente es extraído al vacío tres veces con cada vez pocos cc de benceno. El producto pringoso es recogido en 50 cc de benceno y hervido al reflujo durante 1/2 hora con 2,6 g de dietilamina. El clorhidrato dietilamínico es filtrado por aspiración y el filtrado es evaporado. El residuo remanente es cromatografiado con acetona para su purificación sobre gel silícico. Se obtiene la dietilamida de ácido beta- $\sqrt{1,2}$ -difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidinil-(4) $\sqrt{7}$ -acético como producto resinoso.
15. 20. 11) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- \sqrt{n} -butilcarbamoiloxietil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazolidina.
25. 29,7 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-oxietil)-1,2,4-triazolidina y 9,9 g de isocianato de n-butilo son hervidos al reflujo bajo agitación durante 2 horas en 100 cc de benceno y 20 cc de piridina seca. Después del enfriamiento la mezcla es evaporada. El residuo es reco-
- 30.

254137



gido en éter y la solución etérea es sacudida con agua. Después del secado y de la evaporación queda remanente la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilcarbamoiloxietil-1,2,4-triazolidina como aceite amarillo.

5. 12) Carbamato de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-etilo.
- 29,7 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-oxietil)-1,2,4-triazolidina en 100 cc de benceno son mezclados bajo agitación con 8 g de cloruro de ácido carbamídico a temperatura ambiente. Al cabo de unos 5 minutos se inicia la generación de HCl. La mezcla es agitada durante 1/2 hora a temperatura ambiente y a continuación hervida al reflujo durante tres horas. El precipitado que se ha producido después del enfriamiento es recristalizado con carbón de alcohol. Rendimiento: 30,5 g (90%); punto de fusión 134 - 136°.
10. 13) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-oxietil)-1,2,4-triazolidina.
- 25,3 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina y 5 g de óxido de etileno son calentados a 130° durante 5 horas en la bomba tubular. La mezcla es enfriada y el residuo remanente en la bomba es recristalizado con carbón animal de alcohol.
15. Rendimiento: 25,5 g (86%); punto de fusión 131-132°.
20. 14) 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-metiloxi-1,2,4-triazolidina.
- 25,3 g (0,1 mol) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina son calentados en el baño de vapor durante 3 horas con 25 cc de formalina (40%). La solución reaccional es evaporada al vacío y el residuo es recristaliza-
25. 30.



do con carbón de metanol. Rendimiento 25 g (88%); punto de fusión 152°.

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

5.

= . =

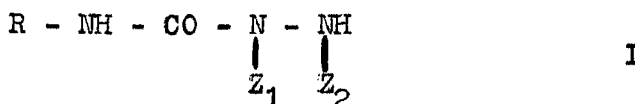
N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades alemanas núms. M 39 969, IVb/12p del 17 diciembre 1.958, M 41 819 IVb/12p del 13 junio 1.959, M 41 938 IVb/12p del 25 junio 1.959 y M 41 999 IVb/12p del 1 julio 1.959, existiendo en todas ellas unidad de invención :

10.

15.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina, caracterizado porque se condensa una semicarbazida de fórmula I



en la que

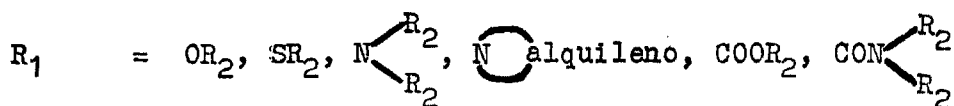
R = H, acilo, alkilo, cicloalkilo, arilo, aralkilo, o

20.

$-(CH_2)_n R_1$,

n = 1 a 3,

254137

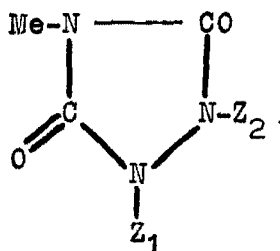


$R_2 = H, \text{ alkilo, arilo, aralkilo, y}$

$Z_1 \text{ y } Z_2 = \text{ cicloalkilo o radical arilo que puede estar eventualmente mono- o polisustituído por Cl, Br, } OCH_3 \text{ u } OCOCH_3$

5.

con fosgeno o alkiléster carbónico, o porque se transpone una 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina de fórmula II



II

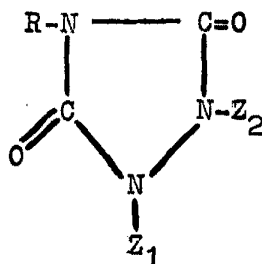
en la que

$Z_1 \text{ y } Z_2$ tienen el significado antes indicado, y

10.

$Me = H, \text{ o un equivalente de un átomo de metal, preferentemente de Na o K,}$

con un compuesto apropiado para la introducción del sustituyente R (R tiene la significación antes indicada), bajo formación de un compuesto de fórmula III



III

15.

en la que



254137

Z₁, Z₂ y R tienen la significación antes indicada.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la introducción del sustituyente R es utilizado un anhídrido de ácido, bajo formación de un compuesto de fórmula III en la que R = acilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza para la introducción del sustituyente R un halogenuro de fórmula RX, a cuyo efecto R tiene la significación indicada en la reivindicación 1 y X significa cloro, bromo, o yodo.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza para la introducción del sustituyente R formaldehído, óxido de etileno o de propileno, bajo formación de un compuesto de fórmula III en la que R = -(CH₂)_n-OH, y porque se transforma eventualmente el alcohol obtenido de este modo o según la reivindicación 3, según métodos de por sí conocidos, en un éster carbámico eventualmente N-sustituído, de fórmula III, en la que R = -(CH₂)_n-OCON $\begin{matrix} R_2 \\ \diagup \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$ (n y R₂ tienen la significación facilitada en la reivindicación 1).

5. Procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-dioxo-1,2,4-triazolidina.

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

Madrid, a 12 de diciembre de 1.959

p. a.

MANUEL GARCIA GONZALEZ

tr : jpt
R/.ag.