



257809

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-OXO-5-TICNO-PIRAZOLIDINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

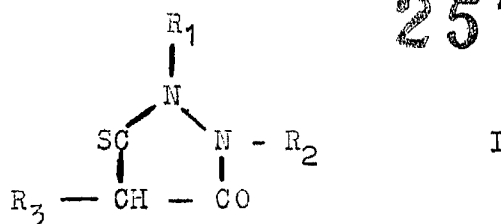
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de pirazolidina substituidas con valiosas propiedades farmacológicas, así como a los compuestos preparados según este procedimiento.

5. No han llegado a ser conocidas, hasta el presente la 3-oxo-5-ticno-pirazolidinas substituidas. Ahora bien, como se ha encontrado son obtenidos tales compuestos de fórmula general



257809



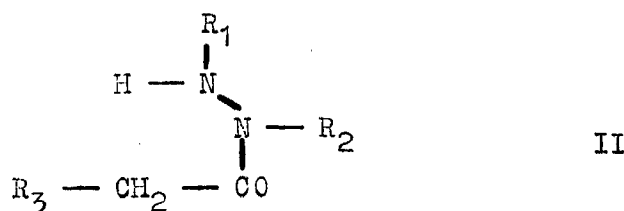
en la que significan

R_1 y R_2 radicales fenilo, eventualmente substituídos por halógeno, grupos alkilo o alcoxi inferiores, y

R_3 un radical hidrocarburo con a lo sumo 10 átomos

5. de carbono,

transponiendo N-monoacil-N,N'-disarilhidrazinas de fórmula general



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, con dielkilésteres tritiocarbónicos inferiores en presencia

10. de medios de condensación alcalinos a temperatura aumentada y, preferentemente, en presencia de disolventes orgánicos que presentan durante la reacción comportamiento indiferente. Los nuevos compuestos que pueden ser preparados según la invención poseen, como se ha encontrado además, valiosas propiedades

15. farmacológicas, particularmente eficacia antiflogística, analgésica, antipirética y uricosúrica, siendo apropiados por ejemplo para el tratamiento de enfermedades reumáticas. Al efecto pueden ser aplicados por vía oral, o en forma de soluciones acuosas de sus sales, por ejemplo sales alcalinas,



257809

también por la vía parenteral.

- En los compuestos de las fórmulas generales I y II, R_1 y R_2 pueden significar por ejemplo radicales fenilo, o radicales fenilo substituídos de modo igual o distinto por átomos de cloro, bromo o flúor, radicales metilo, etilo, isopropilo o butilo terciario, radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, o n-butoxi, y R_3 por ejemplo un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, n-hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, beta-fenil-etilo, gamma-fenil-propilo, o delta-fenil-butilo. Como dialkilésteres tritiocarbónicos inferiores se han mostrado como apropiados debido a su fácil accesibilidad, particularmente dimetiléster tritiocarbónico y dietiléster tritiocarbónico; además entra en consideración también el éster dibutílico.
- Como medio de condensación alcalino puede ser utilizada por ejemplo la amida sódica, o el hidruro sódico.

- La reacción es llevada a cabo, ventajosamente, en un disolvente indiferente, por ejemplo en un hidrocarburo aromático, como benceno o tolueno, o en un éter de punto de ebullición más elevado como éter diisomílico. Los componentes reaccionales son calentados en el disolvente indiferente en el baño maría en ebullición hasta que quede terminada la reacción, lo cual por regla general sucede al cabo de 8 a 15 horas. Para abreviar el tiempo reaccional, después de atenuada la generación gaseosa, al principio vehemente, también se puede hacer subir la temperatura exterior a $150 - 160^\circ$, a cuyo efecto se separa por destilación el disolvente indiferente, y manteniendo a continuación durante 3 a 6 horas a la temperatura indicada. El aislamiento de las 3-oxo-5-tiopirazolidinas substituídas, formadas, tiene lugar mediante disolución del residuo en agua



257809

y poco lejía de sosa diluída, eliminación de las impurezas mediante disolventes no miscibles con agua, decoloración y filtración de la solución y por precipitación del producto bruto con ácido diluído. Este último puede ser purificado, del modo usual, mediante recristalización.

5.

Los ejemplos siguientes sirven para dilucidar más detenidamente la invención.

E J E M P L O 1.

56,4 g de hidrazida de ácido N,N'-difeníl-n-caprónico, punto de fusión: 121 - 122°, son incorporadas en una mezcla de 80 g de benceno y 41,5 g de dimetiléster tritio carbónico, y hervidas al refrigerante de reflujo después de la adición de 7,8 g de amida sódica. Después de que haya terminado la generación de amoníaco, se calienta aún durante 6 horas a una temperatura exterior de 150°, eliminando simultáneamente el benceno por destilación. Después del enfriamiento a temperatura ambiente es mezclado con agua y poca lejía de sosa 2-n, y la capa acuosa es sacudida 2 veces con cloroformo en el embudo separador, siendo seguidamente decolorada la capa acuosa con carbón y filtrada. A continuación es ligeramente acidulado con ácido clorhídrico diluído bajo enfriamiento con agua helada. Se separa como aceite la 1,2-difeníl-3-oxo-4-n-butí-5-tionopirazolidina, que se solidifica pronto. Recristalizado de éter de petróleo, son obtenidos prismas incoloros del punto de fusión 114-115°; rendimiento 26 g (el 40% del teórico).

10.
15.
20.
25.

E J E M P L O 2.

30,2 g de N,N'-difenílhidrazida de ácido fenilacético, 20 g de dimetiléster tritio carbónico y 5,9 g de amida sódica son transpuestos del modo descrito en el ejemplo 1. Se origina la 1,2,4-trifeníl-3-oxo-5-tionopirazolidina que cristaliza de

30.



257809

cloroformo-éter en incoloros cristales hexagonales del punto de fusión $136 - 138^{\circ}$. De benceno se obtiene agujas ligeramente amarillas con un mol de benceno. Punto de fusión: $95-96^{\circ}$ / $136-138^{\circ}$; rendimiento 16,5 g (48% del teórico).

5. EJEMPLO 3.

53,0 g de N,N'-difenilhidrazida de ácido n-valeriánico, 41,5 g de dietiléster tritiocarbónico, y 9,6 g de hidruro sódico son hervidos en 80 g de benceno durante 12 horas al refrigerante de reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente es mezclado con agua y poca lejía de sosa 2-n, se separa la capa bencénica, y la capa acuosa es otra vez sacudida con 50 g de benceno. La elaboración ulterior se efectúa como está descrito en el ejemplo 1. La 1,2-difenil-4-n-propil-3-oxo-5-tionopirazolidina tiene un punto de fusión de $88 - 89^{\circ}$, rendimiento 21,4 g (35% del teórico).

De modo análogo es obtenida, con empleo de 63,0 g de N,N'-difenilhidrazida de ácido beta-fenil-propiónico la 1,2-difenil-4-bencil-3-oxo-5-tionopirazolidina.

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, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se reciba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

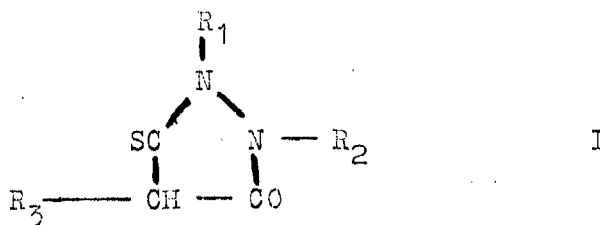


NOTA

257809

Descrito el objeto y utilidad de la invención, lo que se declara no divulgado ni practicado en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de 3-oxo-5-tiono-
5. -pirazolidinas sustituidas, de fórmula general

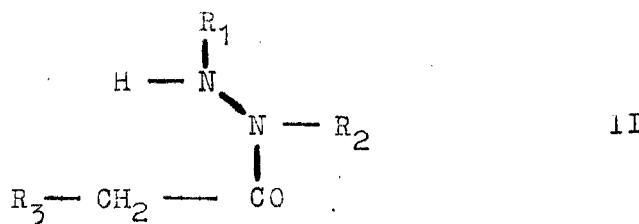


en la que significan

R_1 y R_2 radicales fenilo, eventualmente sustituidos por halógeno, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, y R_3 un radical hidrocarburo con a lo sumo 10 átomos de carbono,

10.

caracterizado porque se transpone una N-monoacil-N,N'-dialkil-hidrazina de fórmula general



con un dialkiléster tritiocarbónico de bajo peso molecular en presencia de un medio de condensación alcalino a temperatura aumentada y preferentemente en presencia de un disolvente or-

15.

257809



gánico que se comporta de modo indiferente durante la reacción.

2. Procedimiento para la preparación de 3-oxo-5-tiono-pirrolidinas substituídas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, y acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 3 de Mayo de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

p. a.

tr:jpt

rm.