

265156



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

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

= . =

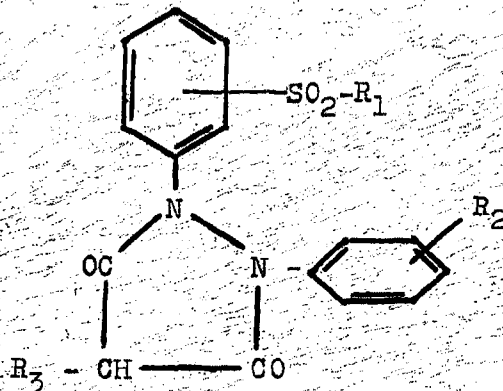
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-
pirazolidina, dotados de valiosas propiedades farmacológicas,
y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas.

5. Se ha descubierto que las 1,2-diaril-3,5-dioxo-
-pirazolidinas de la fórmula general



265.156



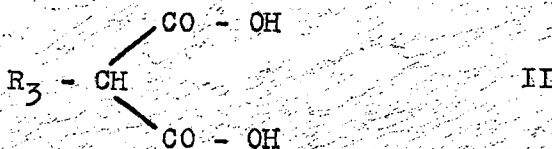
o sus formas tautómeras,
en que

- 5. R_1 significa un radical alquilo con 3 átomos de carbono a lo sumo,
- R_2 significa hidrógeno, un radical alkilo o alcoxi con 4 átomos de carbono a lo sumo o un radical alkilsulfonilo con 3 átomos de carbono a lo sumo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y
- 10. R_3 significa hidrógeno o un radical hidrocarburo con 10 átomos de carbono a lo sumo que puede estar interrumpido en una cadena y/o un anillo eventual por O, S, SO o SO_2 y hallarse substituído en átomos de carbono con enlace múltiple por átomos de halógeno,
- 15. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, poseen valiosa actividad antiflogística, analgésica y uricosúrica, con escasa toxicidad. Son aptas, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades reumáticas y de la gota, para lo cual pueden administrarse per os o por vía rectal o, en forma de
- 20. soluciones acuosas de sus sales, también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa.



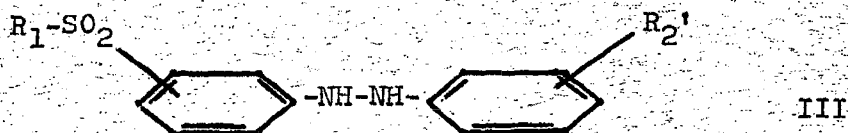
265156

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan haciendo reaccionar un ácido malónico de la fórmula general



en que

5. R_3 tiene el significado antes indicado, en presencia de una carbodiimida bisubstituida en N,N' , y en particular la N,N' -diciclohexilcarbodiimida, con un derivado hidrazobencénico de la fórmula general



10. en que

R_2' significa un radical correspondiente a la definición de R_2 , con excepción del grupo hidroxilo, o un radical aciloxi o un radical alfa-alcoxi-alkilo inferior en el que el grupo alcoxi y el grupo alkilo pueden también estar unidos entre sí formando un anillo, o un radical aralcoxi, y

- 15.

R_1 tiene el significado indicado antes; e hidrolizando o respectivamente hidrogenolizando un producto reaccional en

- 20.



265156

que R_2 , esté materializado por uno de los radicales distintos de R_2 antes mencionados, para convertirlo en un compuesto de la fórmula general I.

5. Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, por el procedimiento mencionado precedentemente, se transforman en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.
10. En los compuestos de las fórmulas generales I, II, y III, R_1 está materializado, por ejemplo, por el radical metilo, etilo o vinilo. R_2 es, por ejemplo, hidrógeno, el radical metilsulfonilo, el radical etilsulfonilo o el radical vinilsulfonilo, el radical metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o butilo terciario, el radical metoxi, etoxi o n-propoxi o cloro, bromo o flúor. R_3 está materializado, por ejemplo,
15. por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo, iso-amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, crotilo, 3-cloro-crotilo, metalilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,5-endometilen-1-ciclohexenilo, 2,5-endometilen-ciclohexilmetilo,
20. cicloheptenilo, fenilo, p-clorofenilo, p-metoxi-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, bencilo, p-cloro-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo, 3,4-metilen-dioxi-bencilo, beta-fenil-etilo, gamma-fenil-propilo, beta-metoxi-etilo, beta-etoxi-etilo, beta-n-butoxi-etilo, beta-fenoxi-etilo, beta-benciloxi-etilo,
25. beta-metiltio-etilo, gamma-metiltio-propilo, beta-isopropiltio-etilo, beta-feniltio-etilo, beta-(4-cloro-feniltio)-etilo, beta-(3,4-dimetil-feniltio)-etilo, beta-(4-metoxi-feniltio)-etilo, beta-fenilsulfinil-etilo o beta-fenilsulfonil-etilo o por hidrógeno.
- 30.



El cierre del anillo entre un ácido malónico de la fórmula general II y un derivado hidrazobencénico de la fórmula general III se cumple por acción, por ejemplo, de N,N'-díciclohexil-carbodimida de un disolvente orgánico

5. inerte, de preferencia en un disolvente con buen poder de disolución para los materiales de partida y el producto reaccional, pero mal poder de disolución para la N',N'-díciclohexil-urea, como por ejemplo el dioxano, a partir de la temperatura ambiente.
10. Numerosos materiales de partida de la fórmula general II son ya conocidos, y otros pueden prepararse de manera análoga. Los derivados hidrazobencénicos de la fórmula general III se obtienen de los correspondientes derivados azobencénicos, por ejemplo mediante reducción con zinc y lejía
15. sódica acuo-alcohólica. Los derivados azobencénicos con igual substitución en ambos anillos se preparan, por ejemplo mediante reducción de alkilsulfonil-nitrobenzenos, y los derivados azobencénicos con anillos substituidos distintamente, por ejemplo mediante condensación de anilinas con nitrosobenzenos, en cuyo caso un componente reaccional, por lo menos, lleva un radical alkilsulfonilo o alkenilsulfonilo. Además se obtienen materiales de partida de la fórmula general III mediante, por ejemplo copulación de haluros de alkilsulfonil-bencendiazonio con fenol, transposición de los alkilsulfonil-hidroxi-azobenzenos obtenidos a sus éteres bencílicos, derivados O-acetílicos o derivados O-tetrahidropiranílicos y reducción de éstos a los correspondientes derivados hidrazobencénicos. En este caso los derivados O-acetílicos deben reducirse en las condiciones más neutras que sea posible, por ejemplo
20. depositando en un disolvente apropiado el derivado O-acetílico y polvo de zinc e instilando lentamente y con agitación ácido
- 25.
- 30.



acético glacial hasta que la solución se vuelva incolora, en cuyo momento se la aspira inmediatamente del zinc.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I constituyen con los hidróxidos alcalinos sales monobásicas de disolución bastante fácil hasta fácil. Las soluciones de estas sales pueden prepararse directamente por disolución de los nuevos compuestos en la cantidad calculada de lejía alcalina, o sea en soluciones de hidróxido lítico, hidróxido sódico o hidróxido potásico. La mayor parte de los nuevos compuestos se disuelven también en soluciones de hidrogeno-carbonato alcalino.

Los nuevos compuestos preparados según este invento, o respectivamente sus sales alcalinas o sales con bases orgánicas, como por ejemplo el dimetilaminoetanol, el dietilaminoetanol a la piperazina, pueden transformarse en medicamentos por combinación con vehículos farmacéuticos apropiados. Las soluciones antes descritas de las sales alcalinas de los nuevos compuestos tienen reacción neutra a débilmente alcalina y se prestan bien, por lo tanto, para la inyección. Los medicamentos pueden representar también cápsulas, polvos, tabletas y otras formas apropiadas para la aplicación peroral y pueden prepararse, por ejemplo, mediante mezcla de las materias activas, o sea de las nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas substituidas, con vehículos farmacéuticos como el amidón, la lactosa, el ácido esteárico, el talco, el estearato magnésico, etc.; pero también se les puede dar forma de supositorios con materias semisólidas de escala de fusión apropiada, por ejemplo manteca de cacao.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En ellos, las partes significan partes en peso, y éstas se



refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5. Se disuelven en 250 volúmenes de dioxano absoluto 13,1 partes de p-metilsulfonil-hidrazobenceno y 5,2 partes de ácido malónico. Se añaden 21,6 partes de N,N'-diciclohexil-carbodiimida y se deja reposar el todo durante 12 horas. Se aspira la diciclohexilurea cristalina precipitada y se concentra el filtrado a 11 Torr. El residuo se disuelve en caliente en acetato de etilo y se deja reposar. Se separan por cristales de 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-pirazolidina (punto de fusión, 224°).
- 10.

EJEMPLO 2.

15. A base de p-metilsulfonil-p'-benciloxi-hidrazobenceno (punto de fusión, 176°) y ácido butilmalónico se obtiene, según el ejemplo 1, 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(p-benciloxifenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina (punto de fusión 184° en etanol). 79 partes de este último producto se disuelven en
20. 1000 volúmenes de dioxano y se hidrogenan en presencia de 10 partes de paladio/carbón al 5% aproximadamente, a temperatura ambiente y con presión atmosférica. Al cabo de 16 horas se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Se filtra para separar el catalizado y se concentra el filtrado a 11
25. Torr. El residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución diluida de carbonato sódico. Esta última se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico, y se recrystalizan en isopropanol los cristales precipitados. La 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina
30. funde a 155°.



225156

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes:

5. - 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 164° (en etanol),
- 1,2-bis-(m-metilsulfonil-fenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 145° (en etanol),
- 1,2-bis-(o-metilsulfonil-fenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 189° (en acetato de etilo),
10. - 1,2-bis-(p-metilsulfonil-fenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 222° (en etanol),
- 1-(m-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 98° (en alcohol),
- 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(p-tolil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 128° (en alcohol),
15. - 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(m-tolil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, de punto de fusión 160° (en alcohol),
- 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-bencil-pirazolidina, aceite amarillento,
- 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-fenil-tioetil-pirazolidina, de punto de fusión 123° (etanol/acetato de etilo),
20. - 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-(p-clorofenil)-pirazolidina,
- 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-furfuril-pirazolidina,
25. - 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(p-anisil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina,
- 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-(p-clorofenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina, y
30. - 1-(p-metilsulfonil-fenil)-2-fenil-3,5-dioxo-4-(beta-fenilsulfonil-etil)-pirazolidina.

26515

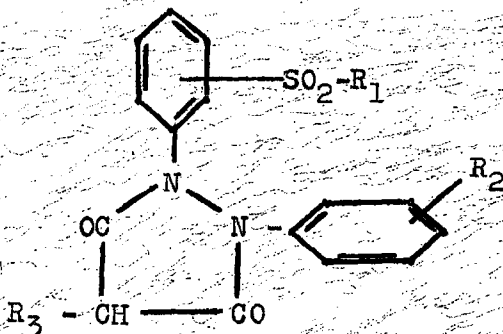


N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades de las patentes suizas Nº 2072/60 del 24 de febrero de 1.960 y Nº 1694/61 del 13 de febrero de 1.961, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas sustituidas en 4, caracterizado por prepararse compuestos de la fórmula general



10.

en sus formas tautómeras,
en que

R₁ significa un radical alkilo con 3 átomos de carbono a lo sumo,

R₂ significa hidrógeno, un radical alkilo o alcoxi, con 4 átomos de carbono a lo sumo o un radical alkilsulfonilo con 3 átomos de carbono a lo sumo,

15.

un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y

R₃ significa hidrógeno o un radical hidrocarburo con 10 átomos de carbono a lo sumo, que puede estar interrumpido en una cadena y/o un anillo

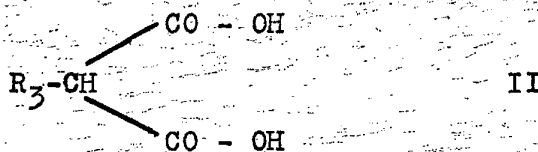
20.



265156

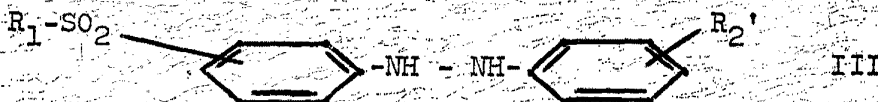
eventual por O, S, SO o SO₂ y hallarse substituidos por átomos de halógeno en los átomos de carbono con un enlace múltiple, o sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,

5. haciendo reaccionar un ácido malónico substituido de la fórmula general



en que R₃ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de una carbodiimida disubstituida en N,N', en particular la N,N'-diciclohexil-carbodiimida, con un derivado hidrazobencénico de la fórmula general

- 10.



en que

R₂' significa un radical correspondiente a la definición de R₂, con excepción del grupo hidroxilo, o un radical aciloxi o un radical alfa-alcoxi-alkilo inferior en el que el grupo alcoxi y el grupo alkilo pueden también estar unidos entre sí formando un anillo, o un radical aralcoxi, y

- 15.

R₁ tiene el significado indicado antes;

- 20.

e hidrolizando o respectivamente hidrogenolizando un producto reaccional en que R₂, esté materializado por uno de los

265156



radicales mencionados distintos de R_2 , para convertirlo en un compuesto de la fórmula general I, y, si se desea, transformando el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con una base inorgánica u orgánica.

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

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

10. Madrid, a 23 de febrero de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAMIE ISERN MIRALLES
P.P.

R/pp.
tr:sb.