

288650



288650

MEMORIA DESCRIPTIVA
QUE SE ACOMPAÑA A LA SOLICITUD DE REGISTRO DE
PATENTE DE INTRODUCCION
por diez años, en España y Provincias de Ultramar,
por
"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN COMPUESTO DE
PIRAZOLIDINA"
a favor de:
FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMA-
CEUTICOS S.A. "FAES" domiciliada en Bilbao.

=====

Entre los compuestos heterocíclicos dotados de
valiosas propiedades terapéuticas, destacan algunos
derivados de la pirazolidina provistos de gran poder
analgésico junto con una buena acción anti-pirética
y anti-reumática, pero frecuentemente acompañadas és-
tas buenas cualidades, por ciertas intolerancias y
efectos secundarios que limitan su uso.

238859



= 2 =

Recientemente se ha propuesto para su empleo en
terapéutica, y la experiencia parece haber confirmado
plenamente su utilidad, un nuevo derivado pirazolidínico,
al que abreviadamente se le conoce con el nombre de
"cetobutazolidina" y que químicamente se designa con el
de 1,2-difenil-4 (γ -cetobutil) pirazolidina 3,5-dioxo.

En líneas generales, el procedimiento de ob-
tención que se reivindica consiste en hacer reaccionar
el 1,3-dicloro-2-buteno, -que se consigue fácilmente
como subproducto de la fabricación de cloropreno a par-
tir del mono-vinil-acetileno, - con la 1,2-difenil-3,5-
dioxo pirazolidina en medio alcalino, por ejemplo, de
sosa caústica diluida, obteniéndose así el γ -cloro-
crotil derivado en posición 4 de la antes citada pira-
zolidina, bastando luego disolver el producto obtenido
en tetracloruro de carbono y hacerlo gotear sobre ácido
sulfúrico concentrado para que se transforme en la 1,2
difenil-3,5-dioxo-4 (γ -cetobutil) pirazolidina o abre-
viadamente "cetobutazolidina".

Una variante del procedimiento que someramente
acabamos de describir, consiste en efectuar primeramen-
te la condensación o alquilación del malonato de etilo
con el 1,3 dicloro-2-buteno, con lo que se obtiene el
 γ -clorocrotil malonato de etilo que luego se condensa,
en presencia de etilato sódico, según un método ya
clásico, con la 1,2-difenil hidrazina o hidrazobenceno,
para obtener así el 4-(γ clorocrotil) derivado de la
1,2-difenil-3,5 dioxo pirazolidina, producto que final-

288659



= 3 =

mente se hidroliza como antes ha sido mencionado.

En cualquier caso el compuesto obtenido se somete a una purificación por cristalización en una mezcla de etanol-acetona, hasta que su punto de fusión alcance 120°C.

40

Los siguientes ejemplos aclararán mejor las condiciones de trabajo en que se lleva a efecto el procedimiento, cuya Patente de Introducción se solicita, sin que por otra parte se considere circunscrita esta Patente a los detalles referidos en estos ejemplos, que tienen carácter meramente descriptivo y en ningún caso limitativo.

45

EJEMPLOS.

1º.- En un matraz de 3 lts. provisto de agitación, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, se carga una disolución de 40 gramos de sosa caústica en 1,5 litros de agua; se añaden luego 252 gramos (1 mol) de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina calentando a 40°C para favorecer la disolución; una vez conseguida ésta y manteniendo la temperatura de 40°C, se dejan gotear 150 gramos (1,2 moles) de 1,3-dicloro 2-buteno recientemente destilado, terminada la adición, que dura unas dos horas, se eleva la temperatura a 70° y entonces se añaden 400 c.c. de alcohol etílico, continuando la agitación y dejando enfriar después de media hora. El producto cristalizado se separa por filtración, se lava con alcohol y se recristaliza en una mezcla a partes iguales de acetona-éter. Se obtienen unos 300 gramos

50

55

60

= 4 = 288659



de 1,2-difenil-4 (γ -clorocrotil) 3,5-dioxopirazolidina,
que funde a 167-168°C.

El producto obtenido se disuelve en 4,5 litros de tetracloruro de carbono y esta disolución se vierte, goteando y durante dos horas sobre 0,6 litros de ácido sulfúrico concentrado, contenidos en un matraz de 10 litros provisto de agitador y refrigerante de reflujo, continuando la agitación hasta que cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, lo que requiere unas dos horas y media. El líquido resultante se trasvasa a un embudo de decantación; se separa la capa inferior, se lava con tetracloruro de carbono y se vierte con agitación enérgica sobre una mezcla de 20 litros de agua y 10 Kgs. de hielo. El aceite que se separa en un principio, cristaliza luego; el producto cristalizado se recoge en un filtro, donde se lava con agua hasta neutralidad. Se seca en estufa de aire y se recrystaliza en una mezcla de acetona-alcohol etílico. Se obtienen unos 240 grs. de 1,2-difenil-4 (γ -cetobutil)-3,5-dioxo pirazolidina, en forma de agujas incoloras que funden a 120°C.

2ª.- En un matraz de dos litros ^{provisto} de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, se prepara una disolución de etilato sódico a partir de 23 grs. de sodio y 600 c.c. de alcohol absoluto, sobre la que se vierten a unos 50°C, 165 grs. de malonato de etilo recientemente destilado. A la solución clara se añaden goteando 125 grs. de 1,3-dicloro-2-buteno previamente



95 rectificado, procurando mantener la temperatura entre 50
60°C y finalmente se calienta a reflujo hasta que la
mezcla sea prácticamente neutra al tornasol, lo que re-
quiere unas dos horas. Se deja enfriar, se filtra, y
el filtrado se carga a otro matraz de dos litros, pro-
visto de agitador, boca de carga y refrigerante de re-
flujo, donde se añaden otros 23 gramos de sodio. Ter-
minada la reacción viva que tiene lugar, se agregan
100 184 grs. de hidrazobenceno; se sustituye el refrige-
rante de reflujo por otro de destilación y se calienta
paulatinamente para que destile la mayor parte del al-
cohol, del que se recogen unos 500 c.c. Se deja enfriar
el residuo y se trata con 600 c.c. de agua, agitando
105 vigorosamente. El hidrazobenceno que no ha reaccionado
se separa por filtración, el filtrado se lava con ben-
ceno y finalmente, se acidula a pH = 3-4 con ácido clor-
hídrico, se recoge el precipitado cristalino, se escurre,
se lava con alcohol y se recristaliza en acetona-éter
110 a partes iguales. Se obtienen 220 grs. de 1,2-difenil-4
(γ -clorocrotil) 3,5-dioxo pirazolidina, que funde
a 167-168°C.

El producto obtenido se disuelve en tetra-
cloruro de carbono y se vierte sobre ácido sulfúrico
115 concentrado para su transformación en el correspondiente
ceto-derivado, como ya se ha detallado en el ejemplo 1º.

La obtención de este compuesto, cuya Patente
de Introducción valedera por diez años con arreglo a
la Ley, nosotros solicitamos, ha sido descrita en la
120 Patente checoslovaca nº. 85.569, y en un trabajo cien-



tífico publicado en CESKOSLOV, PARM. 7, 303, 1958, sin que se haya hecho uso del derecho de prioridad que concede la Ley para su patentabilidad, ni se haya introducido o practicado el procedimiento hasta ahora en España.

125

Descrita suficientemente en lo que precede la naturaleza y objeto de la presente solicitud, así como el modo de llevarlo ventajosamente a la práctica, y demostrado que se trata de un positivo adelanto sobre lo hasta ahora conocido y practicado, y que su adopción habrá de resultar beneficiosa, se solicita registro de Patente de Introducción con arreglo a las siguientes:

130

REIVINDICACIONES.

135

1ª.- Un procedimiento de obtención de la 1,2-difenil-4-(γ -cetobutil)-3,5-dioxo pirazolidina, caracterizado, porque se ponen a reaccionar en medio alcalino el 1,3 dicloro-2-buteno con la 1,2-difenil-3,5-dioxo pirazolidina y el producto de la reacción se vierte sobre sulfúrico concentrado.

140

2ª.- Un procedimiento de obtención según la reivindicación anterior, caracterizado además, porque el 1,3-dicloro-2-buteno se hace reaccionar con el malonato de etilo y luego con el hidrazo benceno, para finalmente someter el producto de la reacción a una hidrólisis con sulfúrico concentrado.

145

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado, además porque el producto que se obtiene finalmente es la 1,2-difenil-4-(γ -cetobutil)-3,5-dioxo-pirazolidina de punto

288659

= 7 =



de fusión 119-120°C.

150

La presente Patente de Introducción
debe recaer sobre:

4°.- UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN COMPUESTO DE
PIRAZOLIDINA.

155

Todo ello, según queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria y Reivindicaciones.

Madrid 1 de Junio de 1963.

El Ingeniero Agente.

Mauricio Helander