

Case 1784 +



205856

205856

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-  
-4-ALQUIL-3,5-DIOXO-PIRAZOLIDINAS", a favor de la firma  
suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

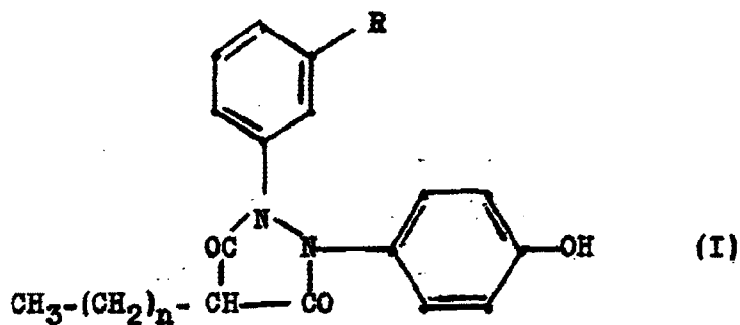
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de la  
1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, dotados de valiosas pro-  
piedades farmacológicas. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-  
pirazolidina (fenil-butazona) ha adquirido gran importancia  
5. terapéutica como medicamento, y en particular para el trata-  
miento de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

Ahora se ha descubierto que las 1,2-diaril-3,5-  
dioxo-pirazolidinas 4-substituidas de la fórmula gene-  
10. ral I



5.



donde

R significa un radical alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo y

10.

n significa 2 a 4,

y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, poseen también valiosas propiedades antiflogísticas. Los compuestos de la fórmula general I, como por ejemplo la 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxi-

15.

fenil)-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina, se diferencian ventajosamente de los compuestos similares por lo que atañe a los efectos secundarios. Se distinguen por gran intensidad de acción, que permite una reducción considerable de las dosis que se han de emplear, y a causa de ello irroga menor recargo del organismo con materias extrañas y facilita la administración

20.

parenteral, particularmente la intramuscular. Sobre la secreción de electrólitos, estimulada en el ensayo con animales (rata) por medio de diuréticos sulfonamídicos, la 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxi-fenil)-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina ya mencionada no ejerce ningún efecto inhibitor. Por lo demás, cabe des-



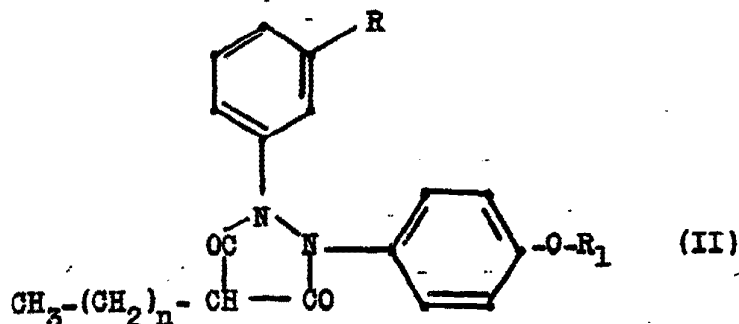
tacar también la intensa inhibición, comprobada en el experimento con animales, de la biosíntesis de polisacáridos sulfatados, como el ácido condroitinsulfúrico, en el tejido de granulación.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula general I son aptos, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, en las que se los puede administrar por vía oral o rectal o, en forma de soluciones acuosas de sus sales, también parenteral, por ejemplo intramuscular o endovenosa.

10. En la fórmula general I anterior, el sustituyente de la posición 4 del anillo pirazólico es, correspondiendo al significado de  $n$ , un radical etilo,  $n$ -propilo,  $n$ -butilo o  $n$ -pentilo. R es un radical metilo, etilo,  $n$ -propilo o isopropilo.

15. Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan tratando un compuesto de la fórmula general II

20.





donde

$R_1$  significa un radical aril-metilo o diaril-metilo y

$R$  y  $n$  tienen el significado ya expuesto,

con hidrógeno activado catalíticamente, hasta la absorción de

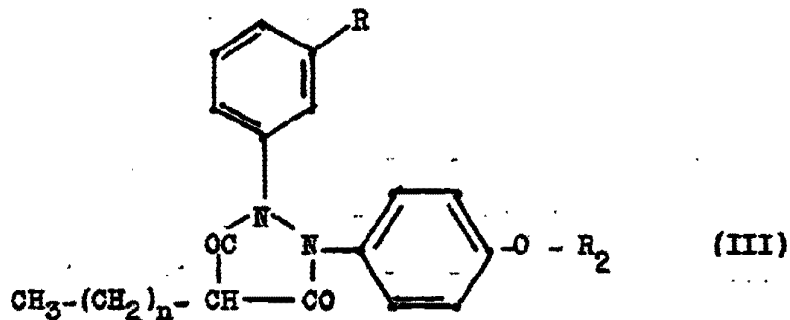
5. la cantidad fundamentalmente equimolar de hidrógeno,

o bien

sometiendo a una solvólisis un compuesto de la fórmula general

III

10.



15. donde

$R_2$  significa un radical acilo o un radical alfa-alcoxi-alquilo, pudiendo el radical alquilo del substituyente alcoxi estar unido cíclicamente con la cadena generatriz, formando un radical tetrahidro-piranilo, y

20.  $R$  y  $n$  tienen el significado ya expuesto.

Si se desea, el compuesto de la fórmula general I obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

Los materiales de partida de la fórmula general II



- en que  $R_1$  está materializado preferentemente por el radical bencilo o benzohidrilo se hidrogenolizan por ejemplo en solución alcalina acuosa o en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo en etanol, en presencia de níquel Raney o de un catalizador de metal noble, como por ejemplo el carbón paladiado. La actuación del hidrógeno puede efectuarse a temperatura ambiente y presión atmosférica, hasta que cesa la absorción; en condiciones enérgicas, la hidrogenación debe interrumpirse a veces después de absorbida la cantidad equimolar teórica hidrógeno, para evitar reacciones secundarias.
- 5.
- 10.

- Para la solvólisis de materiales de partida de la fórmula general III en que  $R_2$  significa un radical alfa-alcoxi-alquilo, por ejemplo un radical metoxi-metilo, un radical alfa-metoxi-etilo, un radical alfa-etoxi-etilo, un radical alfa-n-butoxi-etilo o el radical tetrahidro pirenilo-(2), es apto, por ejemplo, el ácido clorhídrico diluido en metanol, a temperatura desde la moderadamente elevada hasta la de ebullición.
- 15.

- El desdoblamiento de un radical alfa-alcoxi-alquilo  $R_1$  puede por lo demás efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con metanol u otro alcohol inferior, en presencia de un catalizador ácido, como el ácido sulfúrico, el ácido p-toluen-sulfónico, la mezcla ácida de ésteres de ácido fosfórico y ácido polifosfórico que se origina al añadir pentóxido de fósforo al alcohol o un ácido Lewis como, por ejemplo, el cloruro de aluminio o el trifluoruro de boro, a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada.
- 20.
- 25.



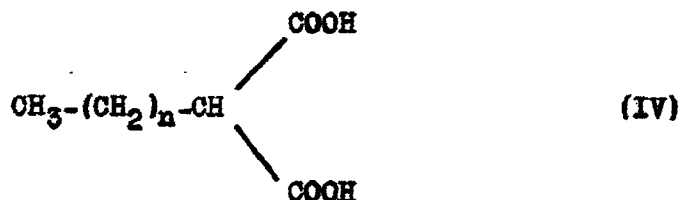
Para la hidrólisis de las materias de partida con un radical acilo, y en particular con un radical acetilo,  $R_2$ , puede servir, por ejemplo, la lejía sódica diluida, a temperatura desde la moderadamente elevada hasta la de ebullición.

5. En condiciones anhidras puede desdoblarse un radical acilo  $R_2$  mediante, por ejemplo, tratamiento de un compuesto correspondiente de la fórmula general III con solución metanólica de amoníaco.

10. Las materias de partida de las fórmulas generales II y III son preparables por diversos métodos afines.

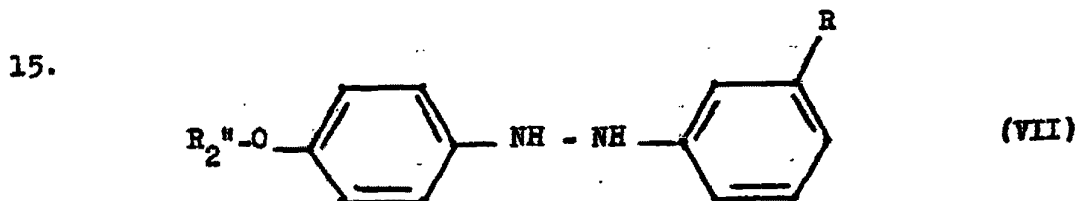
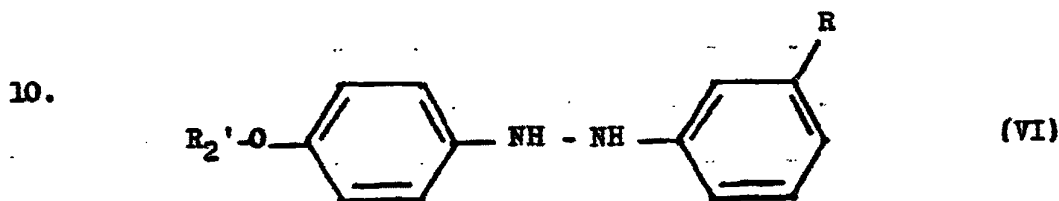
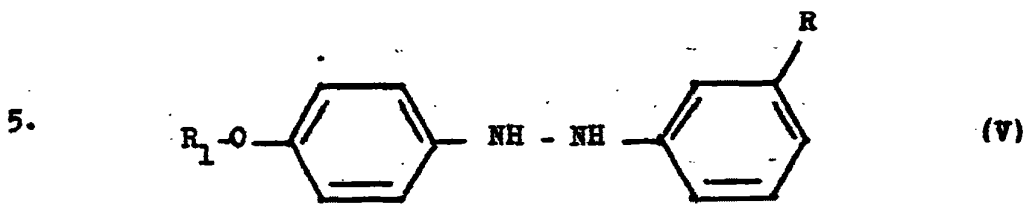
Las materias de partida de las fórmulas generales II y III son preparables, por ejemplo, mediante condensación de ácidos malónicos de la fórmula general IV

15.



20.

donde  $n$  tiene el significado expuesto antes, con derivados hidrazobencénicos de las fórmulas generales V, VI o VII



20.

donde

$R_2'$  significa un radical alfa-alcoxi-alquilo en el que el radical alquilo del sustituyente alcoxi puede estar unido cíclicamente con la cadena generatriz,

25.

$R_2''$  significa un radical acilo y

R y  $R_1$  tienen el significado expuesto antes,

en presencia de carbodimidias  $N,N'$ -disustituidas, en particular  $N,N'$ -diciclohexil-carbodimida en solución de dioxano, lo mismo que mediante condensación de dihaluros de ácidos malónicos de la fórmula IV con derivados hidrazobencénicos de las fórmulas generales V o VII, en presencia de agentes

30.



205350

5. aceptores de ácido, por ejemplo bases orgánicas terciarias como la piridina, la dimetilanilina, la trietilamina o la tributilamina, en presencia o ausencia de disolventes orgánicos adicionales, como cloroformo, éter dietílico o éter diisopropílico, a temperatura desde la ambiente hasta la de ebullición del medio reaccional.
10. Las materias de partida de la fórmula general II, así como una parte de las materias de partida de la fórmula general III, pueden prepararse además mediante condensación de ésteres dialquílicos de ácidos malónicos de la fórmula general IV con derivados hidrazobencénicos de la fórmula general V o VI, en presencia de agentes de condensación alcalinos, o mediante condensación de haluros de ésteres alquílicos de ácidos malónicos de la fórmula general IV con derivados hidrazobencénicos de la fórmula general V o VI, en presencia de agentes aceptores de ácido, y tratamiento con agentes de condensación alcalinos de los productos de reacción obtenidos directamente. La condensación de los ésteres dialquílicos de ácido malónico con los derivados hidrazobencénicos se efectúa de preferencia en disolventes orgánicos como el benceno, el tolueno, el xileno, el butanol o el éter dibutílico, a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 80 y 160° en ocasiones destilando continuamente el alcohol puesto en libertad. En concepto de agentes de condensación alcalinos son aptos en general para esta reacción los que están capacitados para substituir un átomo de hidrógeno móvil por un átomo de metal, por ejemplo los metales alcalinos o sus alcoholatos, amidas, hidruros y compuestos organometálicos,
- 15.
- 20.
- 25.



5. como sodio, potasio, litio, etilato sódico, etilato potásico, amida sódica, hidruro lítico, fenil-litio y butil-litio. Para la reacción de haluros de éster alquílico con derivados hidrazobencénicos, pueden utilizarse los agentes aceptores de ácido citados antes y a continuación los agentes de condensación alcalinos mencionados antes; no obstante, a veces el cierre del anillo puede realizarse aquí ya en condiciones más suaves que cuando se emplean ésteres dialquílicos de ácido malónico.
10. Por último, es también posible preparar materias de partida de las fórmulas generales II y III introduciendo en los compuestos pirazolínicos analogos en posición 4 e insubstituidos en esta posición un radical n-alquílico de 2 a 4 átomos de carbono, por métodos ya de sí conocidos. Con tal objeto se condensan por ejemplo los compuestos 4-insubstituidos correspondientes con aldehído propiónico, aldehído butírico o aldehído valérico o los correspondientes aldehídos insaturados, como el aldehído crotonico, por ejemplo mediante ebullición en ácido acético glacial, y los compuestos 4-alquílidénicos o respectivamente 4-alquenilidénicos obtenidos se hidrogenan convirtiéndolos en materias de partida de las fórmulas generales II y III. Esta hidrogenación de la ligadura doble semicíclica y de una ligadura doble extracíclica a veces presente puede en ocasiones efectuarse simultáneamente con la hidrogenolisis; con todo, este método de introducción del 4-substituyente no está limitado a los compuestos con un radical arilmetilo o diarilmetilo  $R_1$ .
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I for-



295359

man con los hidróxidos alcalinos sales monobásicas bastante fácilmente solubles hasta fácilmente solubles. Las soluciones de éstas pueden prepararse mediante disolución de los nuevos compuestos en la cantidad calculada de lejía alcalina, o sea en soluciones de hidróxido lítico, sódico o potásico. Los nuevos compuestos se disuelven también en las soluciones de carbonato alcalino.

Los nuevos compuestos de este invento, o respectivamente sus sales alcalinas o sales con bases orgánicas, como por ejemplo dimetilamino etanol, dietilaminoetanol o piperazina, pueden transformarse en medicamentos por combinación con materias excipientes farmacéuticas apropiadas. Las citadas soluciones de las sales alcalinas de los nuevos compuestos tienen reacción débilmente alcalina y se prestan bien a la inyección. Los medicamentos pueden constituir también cápsulas, polvos, comprimidos y otras formas aptas para aplicación peroral y pueden prepararse, por ejemplo, mediante mezcla de las materias activas, o sea de las nuevas 1,2-diaril-4-alkil-3,5-dioxo-pirazolidinas, con excipientes farmacéuticos como el almidón, la lactosa, el ácido estearico, el talco, el estearato de magnesio, etc. Pero también pueden elaborarse en forma de supositorios con materias semisólidas de gama de fusión apropiada, por ejemplo manteca de cacao.

Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización de ellos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

5. a) Se disuelven en 3 litros de metanol 125 g de hidróxido sódico. Después de añadir 302 g de p-benciloxi-m'-metil-azobenceno (punto de fusión, 81°) se incorporan en el curso de 30 minutos, a temperatura de reflujo, en atmósfera de nitrógeno y agitando, 200 g de polvo de zinc en cinco porciones iguales. Luego se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante unos 15 minutos todavía, o sea hasta que deja de ser amarillenta. A continuación se filtra la mezcla
10. y se concentra el filtrado a 11 Torr hasta la mitad del volumen. El residuo contiene el p-benciloxi-m'-metil-hidrazobenceno bruto.
15. b) Al residuo obtenido según a) se añaden 2000 cc de benceno y 1000 cc de agua. Se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la vierte en un matraz. Después de destilar unos 1500 cc de benceno, se agrega una solución de etilato sódico preparada a base de 23 g de sodio y 400 cc de etanol absoluto y a la que se han añadido consecutivamente
20. 216 g de éster dietílico de ácido n-butilmalónico y luego se agregan 500 cc de xileno. Se prosigue el calentamiento de la mezcla reaccional durante 12 horas, en el refrigerador descendente, a una temperatura de baño de 130-140°, con lo que pasan disolvente y etanol liberado.
25. se agita la mezcla reaccional a 5° con 1500 cc de agua helada, hasta que se tiene una solución bifásica. Se sacude la fase acuosa por dos veces todavía con 500 cc de éter cada vez y a continuación se la ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico.



drico y agitando vigorosamente. Los cristales obtenidos se lavan con agua, hasta neutralidad, y se recrystalizan a partir de etanol. La 1-(m-tolil)-2-(p-benciloxi-fenil)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina así obtenida funde a 120°.

5. c) 96 g de la 1-(m-tolil)-2-(p-benciloxi-fenil)-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina se disuelven en una solución de 18 g de hidróxido sódico en 500 cc de agua y se hidrogenan en presencia de 30 g de níquel Raney, a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La absorción de hidrógeno cesa al cabo de nueve horas, cuando alcanza alrededor del 93% de la teoría. Se filtra para separar el catalizador, se sacude el filtrado con éter por 2 veces y se le ajusta luego a acidez congo con ácido clorhídrico concentrado. El producto reaccional precipitado es recogido en acetato de etilo. Después de lavar con agua y desecar a fondo sobre sulfato sódico, se concentra en vacío la solución de acetato de etilo y se la mezcla con tanto éter de petróleo como sea posible sin que se produzca turbidez permanente. La 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina cristaliza gradualmente. Funde a 113°.
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 2

25. En una mezcla de 17,6 g de piridina y 200 cc de cloroformo se disuelven 25 g de m-metil-p'-acetoxi-hidrazobenceno. A 0-5°, se instala agitando una solución de 19,7 g de dicloruro de ácido n-butyl-malónico en 100 cc de cloroformo. Se deja reposar la mezcla reaccional a temperatura ambiente



durante 12 horas y luego se la vierte en hielo. Se separa la fase orgánica, se la sacude a 0-5° con ácido clorhídrico diluido y a continuación se la extrae por dos veces con 500 cc de solución de carbonato sódico cada vez.

5. Se ajustan estos extractos a acidez congo, se disuelve en acetato de etilo el aceite precipitado, se seca la solución con sulfato sódico y se la concentra a 11 Torr. La 1-(m-tolil)-2-(p-acetoxi-fenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina es un aceite, por lo cual se la hidroliza sin ulterior purificación. El residuo (unos 30 g) se disuelve en 300 cc de lejía sódica 2-n- y se calienta durante 30 minutos a 90-95°. Se filtra la solución con carbón y, después de recubrirla con 300 cc de acetato de etilo, se la ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se acaba de elaborar del modo expuesto en el ejemplo 1, convirtiéndola en 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxifenil)-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3

20. Se disuelven 16 g de ácido n-butil-malónico en 500 cc de dioxano absoluto, se añaden 30 g de m-metil-p'-[tetrahidropiranyl-(alfa)-oxi]-hidrazobenceno y se agregan de una vez a la solución 45° de dicitclohexilcarbodiimida. Se deja la mezcla reaccional en reposo a temperatura ambiente, durante una noche. Se aspira para separar de la dicitclohexilurea precipitada y se concentra el filtrado a 11 Torr. Se disuelve el residuo en 1000 cc de acetato de etilo y se sacude
- 25.



- la solución por dos veces con 500 cc cada vez de solución 1-n de carbonato sódico. Estos extractos se ajustan a pH 5 con ácido acético, y el aceite segregado se disuelve en acetato de etilo. La solución obtenida se seca con sulfato sódico y se concentra a 11 Torr. La 1-(m-tolil)-2- $\overline{p}$ -(tetrahidropiraniil (alfa)oxi)-fenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina no puede ser cristalizada, por lo cual se la hidroliza directamente. Se disuelven 4,2 g en 84 cc de metanol, se añaden 8,4 cc de ácido clorhídrico 1-n y se hierve la mezcla en reflujo durante 30 minutos. A temperatura ambiente, se añaden 8,4 cc de lejía sódica 1-n y se concentra la mezcla a 11 Torr. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina es recristalizada del modo que se ha expuesto en el ejemplo 1.
15. De manera análoga pueden prepararse:
- la 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-propil-pirazolidina, de punto de fusión 125°, y
  - la 1-(m-tolil)-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-amil-pirazolidina, de punto de fusión 71°.
- 20.
- - - - -

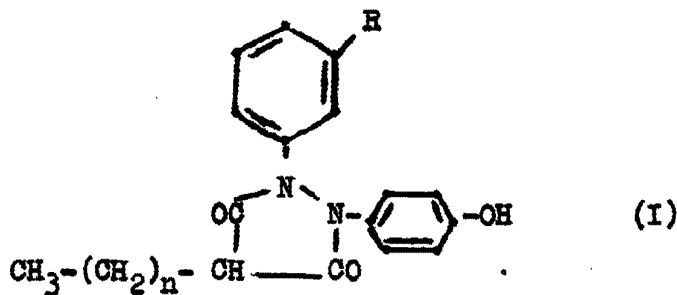


N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 841/63, depositada el 24 de Enero de 1.963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas 1,2-diaril-4-alkil-3,5-dioxo-pirazolidinas, de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20. R significa un radical alquilo con 3 átomos de carbono a lo sumo y

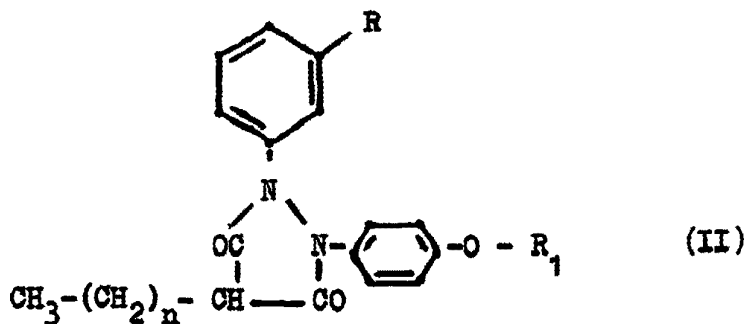
n significa 2 a 4,



295656

caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

$R_1$  significa un radical arilmetilo o diarilmetilo y

15.

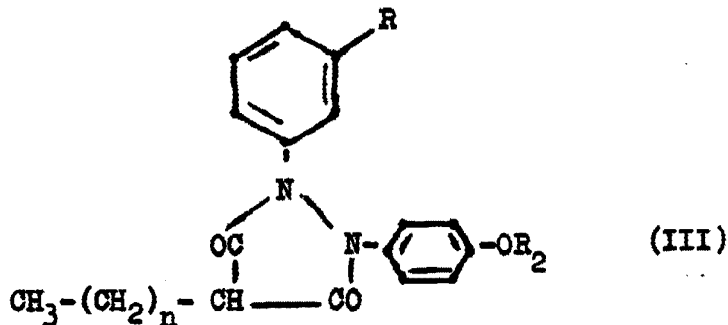
$R$  y  $n$  tienen el significado expuesto antes, con hidrógeno activado catalíticamente, hasta absorción de la cantidad substancialmente equimolar,

o bien

por someterse a una solvólisis un compuesto de la fórmula general III

20.

25.





295656

en la que

$R_2$  significa un radical acilo o un radical alfa-  
alcoxi-alquilo, pudiendo el radical alquilo  
del sustituyente alcoxi estar unido cíclica-  
mente a la cadena generatriz, y

5.

R y  $m$  significa lo expuesto antes,  
y transformarse el compuesto de la fórmula general I obte-  
nido, si se desea, en una sal con una base inorgánica u  
orgánica.

10.

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

Según se describe y reivindica en la presente memo-  
ria que consta de 17 hojas, foliadas y escritas a máquina  
por una sola cara.

15.

Madrid, a 23 de Enero de 1.964

J:R. GRIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.