



300707

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 MONOHIDRAZIDAS
SUBSTITUIDAS DEL ACIDO MALÓNICO", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY, A.G., residente en Basilea (Suiza).

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas monohidrazidas sustituidas del ácido malónico con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Se pueden preparar ésteres alquílicos inferiores de las hidrazidas N,N'-difenílicas del ácido malónico y de los ácidos malónicos alfa-sustituidos, de conformidad con la patente alemana N° 1.085.534 mediante tratamiento de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina-4-
10. -sustituida con alcoholes exentos de agua, bajo adición

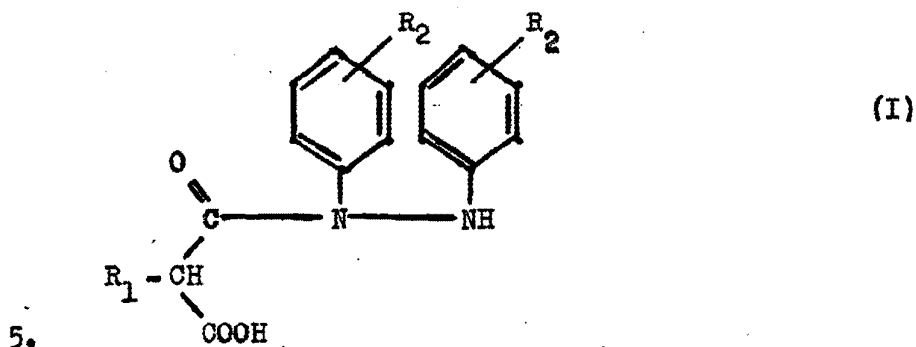


300707

- de ácidos de elevada concentración, como gas clorhídrico o ácido p-toluolsulfónico. Ya se describieron anteriormente otros dos procedimientos de preparación para el éster etílico de la N,N'-difetilhidrazina del
5. ácido n-butil-malónico, en *Helv. Chim. Acta* 40 408-428 (1957). Según la patente citada, los ésteres mencionados de las difenildioxopirazolidinas utilizadas como materiales de partida, deben ser similares con respecto a sus propiedades farmacológicas. Aquí
10. no se indicada de lo que consta estavsemejanza.

- En experimentos sobre animales se muestra en comparación de la 4-n-butil-1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, solamente una acción antifebril y antipirética muy pequeña. Bajo las condiciones de reacción
15. usuales para la hidrólisis de los ésteres, por ejemplo por cocción con lejía alcalina alcohólica, se produce nuevamente en los ésteres citados, las difenildioxopirazolidinas. Ahora se ha hallado, que se pueden preparar hidrazidas de ácido malónico sustitui-
20. do de la fórmula general I

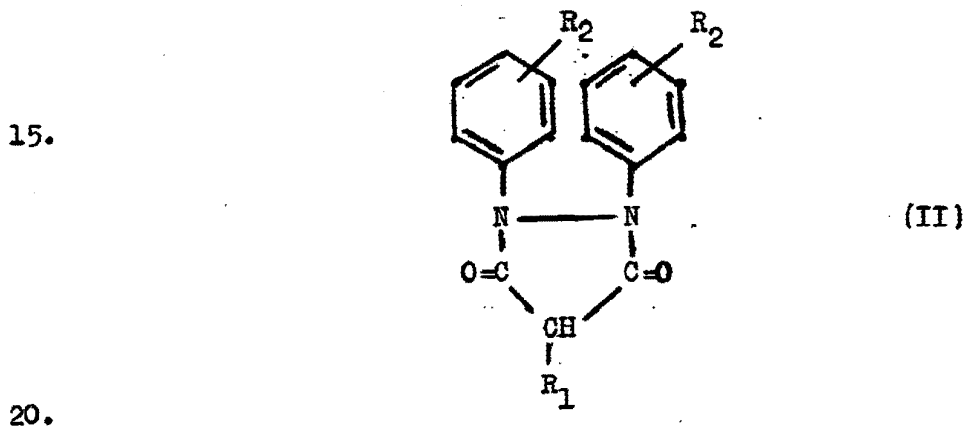
300707



en la que

R_1 significa un radical hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo,

10. R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas al calentar en medio acuoso o acuoso-orgánico un compuesto de la fórmula general II



en la que



366707

- R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, con la dosis esencialmente equivalente de una base inorgánica como hidróxido alcalino o hidróxido alcalinotérrico, en especial hidróxido sódico o bien hidróxido cálcico, poner en libertad el ácido de la solución obtenida de su sal, y en caso deseado transformar en una sal con una base orgánica o inorgánica. Los nuevos compuestos obtenibles según la invención, de la fórmula general I y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas poseen en especial, como se ha hallado posteriormente, actividad antiflogística y antipirética con toxicidad relativamente pequeña. Son adecuados, por ejemplo para el tratamiento de los procesos de enfermedades reumáticas y otras enfermedades inflamatorias, como por ejemplo para la profilaxis y el tratamiento de la tromboflebitis, para lo cual puede administrarse por vía oral o rectal o también parenteral en forma de soluciones acuosas de sus sales, por ejemplo por vía intramuscular intravenosa. Con respecto a su aplicación parenteral es ventajosa la reacción neutra ó debilmente básica a lo sumo de las soluciones acuosas de sus sales.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Para la realización de la reacción de acuerdo con la invención se disuelven los materiales de partida por ejemplo en la dosis calculada de una lejía de sosa o potásica acuosa fuertemente diluida, por ejemplo de 0,5 a 2-normales, y la solución se hierve a reflujo durante largo tiempo, por ejemplo 16-48 horas.
- 25.



300707

Además es especialmente adecuada la adición de un compuesto orgánico, fácilmente soluble en agua o de preferencia con disolventes mezclables en agua, por ejemplo dioxano, cuando la materia de partida no es

5. totalmente soluble en concentración adecuada en la solución acuosa. El producto reaccional puede precipitarse mediante acidificación de la solución reaccional y la separación de la materia de partida inalterada se realiza en caso necesario, por ejemplo a base de la solubilidad del producto reaccional en solución de bicarbonato potásico.
- 10.

En los nuevos compuestos de la fórmula general I y en los compuestos de partida de la fórmula general II, R_1 se materializa por un radical alquilo con 8 átomos de carbono a lo sumo; de preferencia por el radical n-butilo, o por el radical bencilo, fenilo o fenetilo.

15.

Numerosas materias de partida de la fórmula general II son conocidas y pueden obtenerse en forma análoga, de forma que la preparación de estas materias de partida no precisa ninguna explicación más.

20.

Las soluciones de las sales alcalinas de los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden prepararse directamente mediante disolución de los compuestos en las dosis calculadas de lejía alcalina, es decir en soluciones de hidróxido lítico, sódico o potásico. Mediante combinación con vehículos farmacéuticos apropiados, los nuevos compuestos preparados según

25.

300707



- la invención, o bien sus sales alcalinas o sales con bases orgánicas como por ejemplo dimetilaminoetanol, o piperazina, se transforman en caso deseado en medicamentos. Tales medicamentos son por ejemplo soluciones
5. inyectables, que constan de soluciones acuosas de sales alcalinas. Además, los medicamentos son, por ejemplo tabletas, cápsulas conteniendo polvo y granulados y otras formas de aplicación adecuadas para la administración oral, que pueden prepararse mediante mezcla
10. de los nuevos compuestos de la fórmula general I o sus sales con vehículos farmacéuticos, como almidón, ácido silícico altamente disperso, esterato magnésico etc., y conformación apropiada. Sin embargo, los nuevos compuestos también pueden destinarse a supositorios
15. con materiales semi-sólidos de zona de fusión adecuada, por ejemplo manteca de cacao.

En el ejemplo siguiente se explica con más detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo de ningún modo materializa su única forma

20. de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO

25. 400 g de 4-(n-butyl)-1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina se disuelven en lejía de sosa diluida, que se preparó de 50 gr de hidróxido sódico y 1600 cc de agua. La solución se hierve a reflujo durante 24 horas en



300707

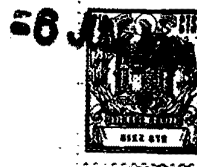
atmósfera de nitrógeno. Luego se enfría la mezcla reaccional a temperatura ambiente y se filtra. El género filtrado consta de algo de hidrazobenceno. Lo filtrado se deposita en capas con 300 cc de acetato de etilo y se coloca ácido congo bajo agitación con 113 cc de ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se separa y se sacude dos veces con 100 cc de agua.

Estas fases acuosas se lavan consecutivamente en un segundo embudo de decantación con 1000 cc de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se extraen luego dos veces con 2000 cc de solución de bicarbonato potásico 0,5-n. Los dos extractos se reúnen y se sitúan ácido congo bajo agitación en 2000 cc de acetato de etilo con unos 167 cc de ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra a 11 torr. para llegar a la consistencia de jarabe.

La cristalización se efectúa mediante solución en 250 cc de éter y adición de 350 cc de éter de petróleo bajo agitación hasta que ya no está presente ninguna turbidez estable.

El producto se separa rápidamente por cristalización tras cebar, de forma que se puede filtrar a la trompa después de 2 horas. Se seca durante 4 horas a 50° y 0,01 torr. Se obtiene la N,N'-difeníl-hidrazida del ácido n-butil-malónico, de punto de fusión 117-119°.

En forma análoga se obtiene de las 4-alquil-



300707

- 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinan correspondientes,
por ejemplo
- la N,N'-difenil-hidrazida del ácido n-propil-malónico,
de punto de fusión 93° (en éter/éter de petróleo),
5. la N,N'-difenil-hidrazida del ácido isopropil-malónico de punto de fusión 144° (en éter/éter de petróleo),
la N,N'-difenil-hidrazida del ácido tercibutil-malónico, de punto de fusión 146° (en éter/éter de petróleo),
10. la N,N'-difenil-hidrazida del ácido n-pentil-malónico, de punto de fusión 106° (en éter/éter de petróleo),
la N,N'-bis-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido n-butil-malónico, de punto de fusión 132°, y
la N,N'-difenil-hidrazida del ácido bencil-malónico,
15. de punto de fusión 134°.



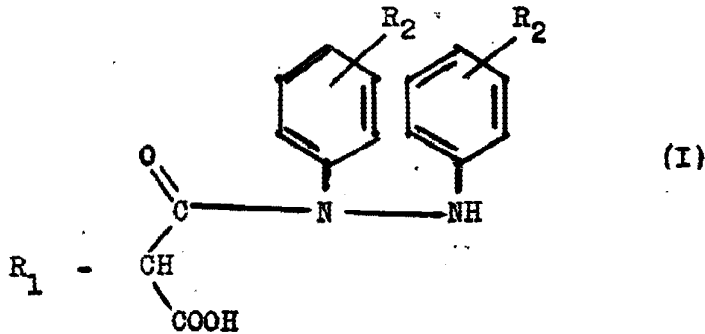
300707

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes suizas 7.167/63, 7.168/63 y 7.169/63 del 7 de Junio de 1963, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas mono-hidrazidas sustituidas del ácido malónico, de la fórmula general I,

10.



15. en la que

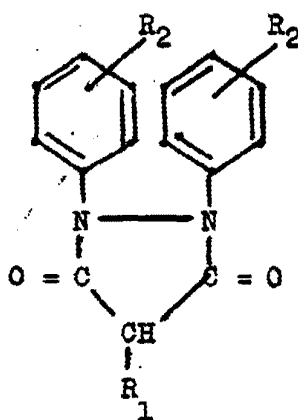
R_1 significa un radical hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo,



300707

R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno, y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

5.



(II)

10.

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada,

se calienta en medio acuoso o acuoso-orgánico con la dosis esencialmente equivalente de una base inorgánica, se pone en libertad el ácido en la solución de su sal y en caso deseado se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas monohidrazidas sustituidas del ácido malónico.

Según se describe y reivindica en la presente memo.

= 11 =

300707



ria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid, a 6 de Junio de 1964

J.R. GEIGY, A.G.

5.

p.a.

JAIME ISERN

P. P.