



300708

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 SUSTITUIDAS DEL ACIDO MALONICO", 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 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-sustituídos, de conformidad con la patente alemana Nº 1.085.534 mediante tratamiento de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina-4-sustituída con alcanoles exentos de agua,
- 10.

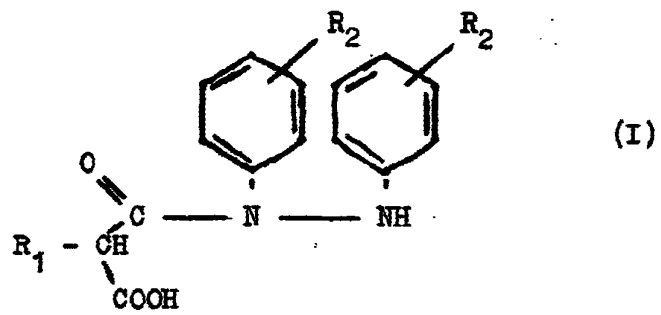


300708

bajo adición de ácidos de elevada concentración, como gas clorhídrico o ácido p-toluol-sulfónico. Ya se describieron anteriormente otros dos procedimientos de preparación para el éster etílico de la N,N'-difenilhidrazida del ácido n-butil-malónico, en *Helv. Chim. Acta*, 40 405-428 (1957). Según la patente citada, los ésteres mencionados de la difenildioxopirazolidinas utilizadas como materiales de partida, deben ser similares con respecto a sus propiedades farmacológicas. Aquí no se indica de lo que consta esta semejanza. En experimentos sobre animales se muestra en comparación de la 4-n-butil-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, solamente una acción pequeña. Bajo las condiciones de reacción usuales para la hidrólisis de los ésteres, por ejemplo por cocción con lejía alcalina alcalinica, se produce nuevamente en los ésteres citados, las difenildioxopirazolidinas. Ahora se ha hallado, que se pueden preparar, hidrazidas de ácido malónico sustituido de la fórmula general I

20.

25.





300708

en la que

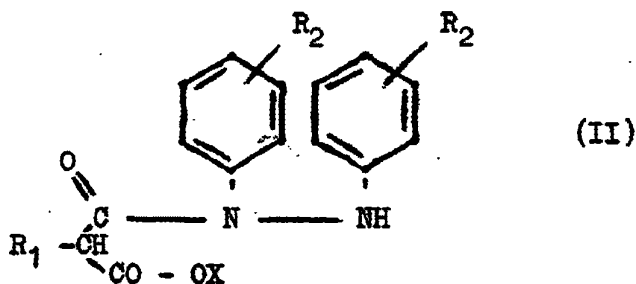
R₁ significa un radical hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo,

R₂ significa hidrógeno un átomo de halógeno,

5.

y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas al calentar en medio acuoso o acuoso-orgánico un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en la que

X significa un radical alquilo o un radical de bencilo, y

20.

R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada,

con la dosis esencialmente equivalente de una base inorgánica, como hidróxido alcalino o alcalinotérreo, en especial hidróxido sódico o 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.

25.



300708

5. Para la realización de la reacción según la invención se suspenden por ejemplo las materias de partida en la dosis calculada de una lejía de sosa o potásica acuosa, fuertemente diluída, por ejemplo de 0,2 a 2-normales y la suspensión se hierve a reflujo algún tiempo, por ejemplo 8-36 horas.

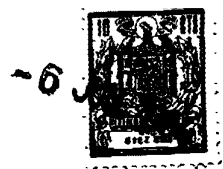
10. La adición de un compuesto orgánico, fácilmente soluble en agua o de preferencia con disolvente mezclable en agua, como por ejemplo dioxano, acelera la hidrólisis. El producto reaccional pueden precipitarse por acidificación de la solución reaccional. La separación de la materia de partida inalterada puede realizarse, en caso necesario por ejemplo a base de la solubilidad del producto reaccional en solución de bicarbonato potásico.

15. 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 ulteriormente, 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 parentéricamente en forma de soluciones acuosas de sus sales, por ejemplo por vía intramuscular o intravenosa. Con respecto a su aplicación parentérica es ventajosa la reacción neutra o débilmente básica a lo

20.

25.

30. sumo de las soluciones acuosas de sus sales.



300708

5. En los nuevos compuestos de la fórmula general I y en los compuestos de la 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 fenitilo.

10. Los procedimientos para la preparación de una materia de partida de la fórmula general II se describen en la literatura citada al inicio. Otro procedimiento indicado en el ejemplo es la condensación de un monoalquiléster del ácido malónico alfa-sustituido con hidroxibenceno mediante N,N'-diciclohexilcarbamiimida. Otras materias de partida se dejan preparar en forma análoga.

15. 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 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 inyectables, que constan de soluciones acuosas de sales alcalinas. Además, los medicamentos son, por ejemplo tabletas, cápsulas conteniendo polvo y granulados y además formas de aplicación adecuadas para la administración oral, que pueden prepararse me-

20.

25.

30.

300708



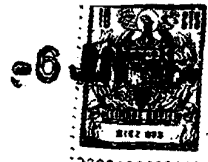
diante mezcla de los nuevos compuestos de la fórmula general I o sus sales con vehículos farmacéuticos, como almidón, ácido silícico altamente disperso, estearato magnésico etc., y conformación apropiada etc.

5. y conformación apropiada. Sin embargo, los nuevos compuestos también pueden entregarse a supositorios con materias semi-sólidas de zona de fusión adecuada, por ejemplo manteca de cacao.

10. El ejemplo siguiente explica con más detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo de ningún modo materializa su única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

15. E J E M P L O.

- a) A una solución de 20 gr de éster monoetílico del ácido n-butil-malónico y 19,6 gr de hidrazobenceno recién recristalizado en 320 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota bajo nitrógeno a 5-10° una solución de 22,4 gr de díciclohexilcarbodiimida en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después se agita la mezcla durante 15 horas a 25° bajo nitrógeno, luego se filtra la díciclohexilcarbamida que se separa y lo filtrado se concentra bajo vacío hasta sequedad tras adición de 3 gotas de ácido acético gálcial.
20. El residuo se disuelve en un litro de éter, la solución etérea se extrae dos veces con solución de bicarbonato potásico 2-n y dos veces con ácido clorhídrico 2-n
25. y acto seguido se lava hasta neutralidad con agua.



300708

- Después se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío. El residuo se destila fraccionado al alto vacío, con lo que se contiene el éter como aceite de color amarillo de punto de ebullición 170/0,05 torr. En ciclohexano se obtienen cristales de punto de fusión 63-65°.
- 5.
- b) Se calienta a reflujo bajo nitrógeno y durante 12 horas una suspensión de 7,1 gr del éter obtenido según a), en 40 cc de lejía de sosa acuosa 0,5-n. La solución se filtra y se libera mediante extracción con éter de las trazas de hidrazobenceno. La solución acuosa se sitúa ácido congo a 10° con ácido clorhídrico concentrado, el aceite que precipita se disuelve en 40 cc de acetato de etilo, la solución se segrega y se lava hasta neutralidad con agua. Después se extrae la solución dos veces con 36 cc de cada vez de solución de carbonato sódico 0,5-n. Los extractos separados se sitúan ácido congo con ácido clorhídrico concentrado, se extraen con acetato de etilo, los extractos se lavan hasta neutralidad con un poco de agua, se seca y se concentra bajo vacío. El aceite incoloro que permanece es recristalizado dos veces en éter-éter de petróleo, con lo que se obtiene la N,N'-difeníl-hidrazida del ácido n-butil-malónico como agujas cortas de punto de fusión 116-118°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

En forma análoga se obtiene partiendo de los ésteres monoetílicos de los ácidos malónicos sustituidos correspondientes, por ejemplo:



300708

- la N,N'-difenil-hidrazida del ácido n-propil-malónico,
de punto de fusión 93° (en éter/éter de petróleo),
la N,N'-difenil-hidrazida del ácido isopropil-malónico
de punto de fusión 144° (en éter/éter de petróleo),
5. la N,N'-difenil-hidrazida del ácido tercibutilmalónico,
de punto de fusión 146° (en éter/éter de petróleo),
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
10. la N,N'-difenil-hidrazida del ácido bencil-malónico,
de punto de fusión 134°.

= . =



300708

N O T A

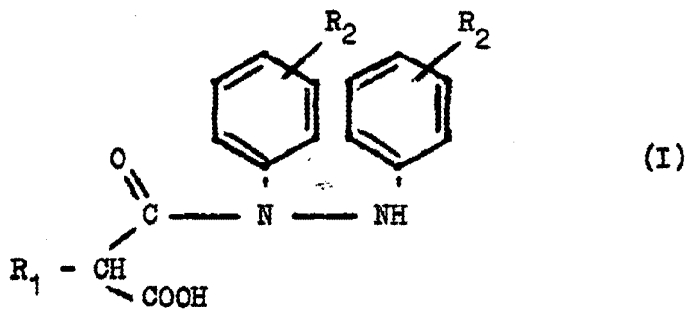
Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes suizas núms.

7 167/63, 7 168/63 y 7 169/63, depositadas el 7 de Junio de 1.963, existiendo en todas ellas unidad de invención.

5.

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

10.

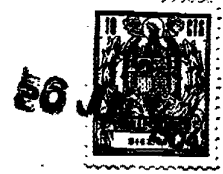


en la que

20.

- R₁ significa un radical de hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo,
- R₂ significa hidrógeno o un átomo de halógeno,

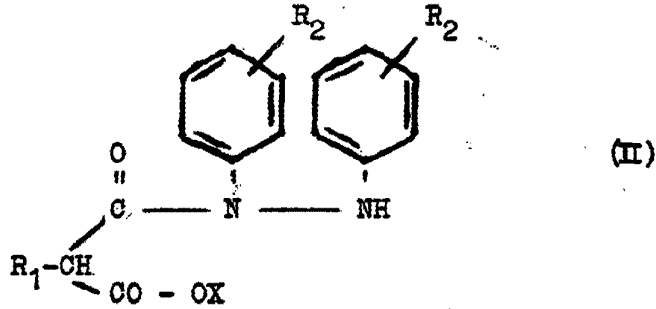
300708



y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

II

5.



10.

en la que

X significa un radical alquilo inferior o un radical de bencilo y

15.

R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada,

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

20.

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

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de once hojas, foliadas y es-

300708



critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de Junio de 1.964

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

P. P.