



JUN. 1964

300710

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 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.

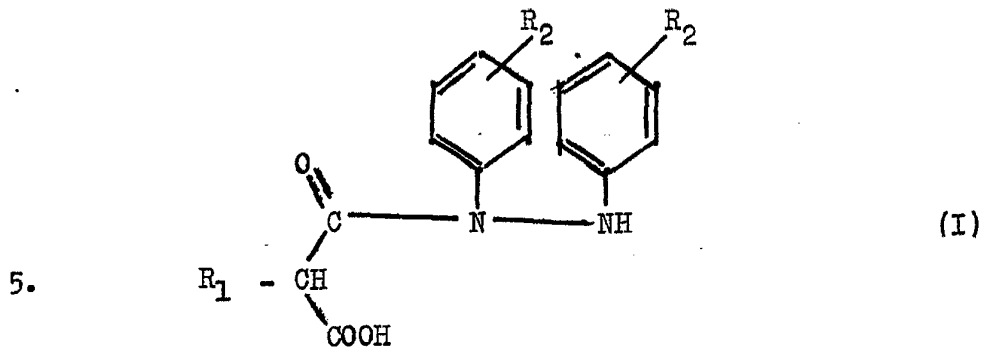
5. Se pueden preparar ésteres alquílicos inferiores de las hidrazidas N,N'-difenílicas del ácido malónico y de los ácidos malónicos alfa-sustituidos, de conformidad con la patente alemana N° 1.085.534 mediante tratamiento de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina-4-sustituida con alcoholes exentos de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



300710

- 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, 40 408-428 (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 no se indica de lo que consta esta semejanza.
- 5.
- 10.

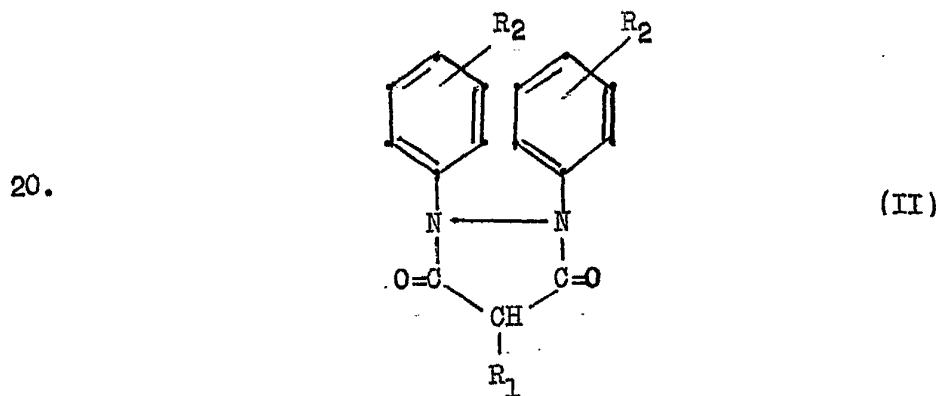
- En experimentos sobre animales se muestra en comparación de la 4-n-butil-1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, solamente una acción antiflogística y antipirética muy pequeña. Bajo las condiciones de reacción usuales para la hidrólisis de los ésteres, por ejemplo por cocción con lejía alcalina alcanólica, 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
- 15.
- 20.



en la que

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

10. R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas al hacer actuar una dosis esencialmente equivalente de una solución acuosa de hipohalogenito como por ejemplo una solución acuosa de hipoclorito alcalino o cálcico, sobre una solución acuosa de una sal alcalina de la fórmula general II

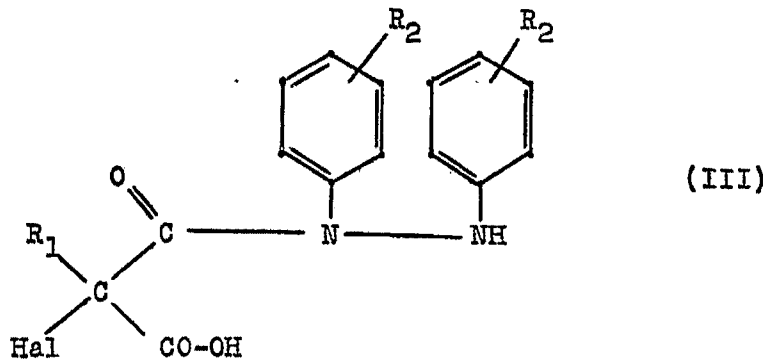




300710

y el compuesto originado de la fórmula general III

5.



10.

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada y

Hal significa un átomo de halógeno,

15.

y reducir hasta eliminación del átomo de halógeno situado en alfa o hidrogenar en presencia de una materia ligadora de ácido y en caso deseado transformar el ácido obtenido de la fórmula general I en una sal con una base inorgánica u orgánica. En la primera fase reaccional es importante, acidificar inmediatamente la mezcla tras la adición de la solución de hipohalogenito, ya que de lo contrario bajo desdoblamiento de los iones de halógeno se efectúa el cierre del anillo conocido en la patente norteamericana nº 2.859.211

20.

(patente francesa nº 1.180.473, alemana nº 1.039.520, británica nº 813.474, suiza nº 347.843) para llegar al ácido 4-oxo-1,2-diazetidín-3-carboxílico sustituido.

25.



300710

- Mediante esta acidificación inmediata se dejan precipitar los ácidos de la fórmula general III y purificar en caso deseado mediante recristalización o disolución y ya en la primera fase como reacción secundaria para llegar a derivados de diazetindina. La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente y presión normal. A causa del desdoblamiento del enlace a impedir entre ambos átomos de nitrógeno, se corta la hidrogenación tras fijación de la dosis equimolar aproximada de hidrógeno. Este punto corresponde, bajo las condiciones arriba citadas, a un retraso de la asimilación del hidrógeno. La hidrogenación catalítica puede reemplazarse, por ejemplo por una reducción, con lo que el procedimiento no es por supuesto utilizable con medio de reacción ácido a causa de la formación benzídínica. En cambio pueden hallar utilización como agentes de reducción, por ejemplo la hidrazina en presencia de níquel Raney, fenilhidrazina o hidrazobenceno en presencia de piridina, o hidruro de sodio y boro en metanol.
5. Mediante esta acidificación inmediata se dejan precipitar los ácidos de la fórmula general III y purificar en caso deseado mediante recristalización o disolución y ya en la primera fase como reacción secundaria para llegar a derivados de diazetindina. La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente y presión normal. A causa del desdoblamiento del enlace a impedir entre ambos átomos de nitrógeno, se corta la hidrogenación tras fijación de la dosis equimolar aproximada de hidrógeno. Este punto corresponde, bajo las condiciones arriba citadas, a un retraso de la asimilación del hidrógeno. La hidrogenación catalítica puede reemplazarse, por ejemplo por una reducción, con lo que el procedimiento no es por supuesto utilizable con medio de reacción ácido a causa de la formación benzídínica. En cambio pueden hallar utilización como agentes de reducción, por ejemplo la hidrazina en presencia de níquel Raney, fenilhidrazina o hidrazobenceno en presencia de piridina, o hidruro de sodio y boro en metanol.
10. Mediante esta acidificación inmediata se dejan precipitar los ácidos de la fórmula general III y purificar en caso deseado mediante recristalización o disolución y ya en la primera fase como reacción secundaria para llegar a derivados de diazetindina. La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente y presión normal. A causa del desdoblamiento del enlace a impedir entre ambos átomos de nitrógeno, se corta la hidrogenación tras fijación de la dosis equimolar aproximada de hidrógeno. Este punto corresponde, bajo las condiciones arriba citadas, a un retraso de la asimilación del hidrógeno. La hidrogenación catalítica puede reemplazarse, por ejemplo por una reducción, con lo que el procedimiento no es por supuesto utilizable con medio de reacción ácido a causa de la formación benzídínica. En cambio pueden hallar utilización como agentes de reducción, por ejemplo la hidrazina en presencia de níquel Raney, fenilhidrazina o hidrazobenceno en presencia de piridina, o hidruro de sodio y boro en metanol.
15. Mediante esta acidificación inmediata se dejan precipitar los ácidos de la fórmula general III y purificar en caso deseado mediante recristalización o disolución y ya en la primera fase como reacción secundaria para llegar a derivados de diazetindina. La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente y presión normal. A causa del desdoblamiento del enlace a impedir entre ambos átomos de nitrógeno, se corta la hidrogenación tras fijación de la dosis equimolar aproximada de hidrógeno. Este punto corresponde, bajo las condiciones arriba citadas, a un retraso de la asimilación del hidrógeno. La hidrogenación catalítica puede reemplazarse, por ejemplo por una reducción, con lo que el procedimiento no es por supuesto utilizable con medio de reacción ácido a causa de la formación benzídínica. En cambio pueden hallar utilización como agentes de reducción, por ejemplo la hidrazina en presencia de níquel Raney, fenilhidrazina o hidrazobenceno en presencia de piridina, o hidruro de sodio y boro en metanol.
20. 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.
25. 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.

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



300710

de partida no precisa ninguna explicación más.

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

5. 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
10. 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 a debilmente básica a lo
15. sumo de las soluciones acuosas de sus sales.

Las soluciones de las sales alcalinas de los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden prepararse directamente mediante disolución de los compues-

20. tos 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
25. bases orgánicas, como por ejemplo dimetilaminoetanol, piperazina, se transforman en caso deseado en medicamentos. Tales medicamentos son por ejemplo soluciones inyectables, que constan de soluciones acuosas de sales



300710

- 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 mediante 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. Sin embargo, los nuevos compuestos también pueden entregarse a supositorios con materias semi-sólidas de zona de fusión adecuada, por ejemplo manteca de cacao.
- 5.
- 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) 15,4 g de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina se disuelven en 55 cc de lejía de sosa l-n. Tras adición de 200 cc de agua se añade gota a gota entre 0° y 5° 53 cc de solución al 6,4% de hipoclorito sódico. Acto seguido se sitúa la mezcla reaccional ácido congo con ácido clorhídrico 2-n y se sacude con 100 de éter. La solución etérea se extrae dos veces con 250 cc de solución de bicarbonato sódico 0,5-n.
- 20.
- 25.
- Los extractos se sitúan ácido congo y la precipitación se fija con acetato de etilo, esta solución se seca



300710

y concentra. La N,N'-difenil-hidrazida del ácido alfa-cloro-n-butil-malónico es recrystalizada en acetato de etilo/éter de petróleo. Funde a 132°.

5. b) 60 gr de la hidrazida arriba obtenida se disuelven en 1100 cc de dioxano y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 36 gr de trietilamina y 3 gr de paladio sobre carbón activo. Tras cuatro horas se absorbe la dosis calculada de hidrógeno. Tras filtración se concentra la solución a 11 torr. El residuo se distribuye entre acetato de etilo y ácido sulfúrico diluido. La fase orgánica se sacude con agua y a continuación se extrae con 200 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n. Tras elaboración ulterior, como anteriormente, se obtiene la
10. N,N'-difenil-hidrazida del ácido n-butil-malónico de punto de fusión 118°.
- 15.

En forma análoga se obtiene, partiendo de las 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidinas correspondientes sustituidas en posición 4, por ejemplo:

20. 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),
la N,N'-difenil-hidrazida del ácido tercibutil-malónico,
25. 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),

= 9 =



300710

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, de
punto de fusión 134°.

= . =



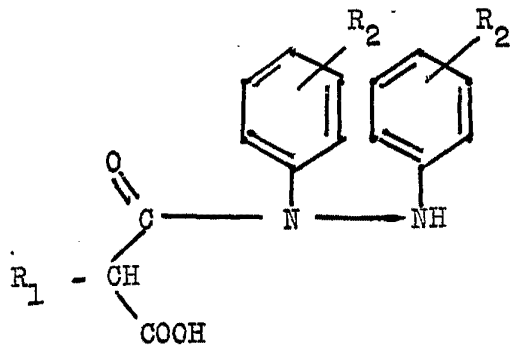
300710

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 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 monohidrazidas sustituidas del ácido malónico, de la fórmula general

10.



15. en la que

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

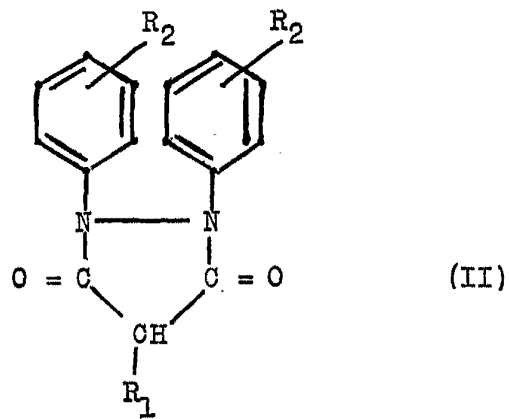
R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno.



y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque se hace actuar una dosis esencialmente equivalente de una solución acuosa de hipohalogenito, sobre una solución acuosa de una sal alcalina de la fórmula general II

5.

10.



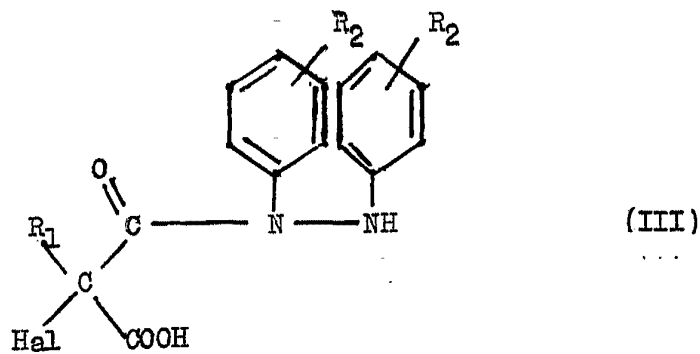
en la que

15.

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada,

y el compuesto originado de la fórmula general III

20.



3-710



se reduce hasta la eliminación del átomo de halógeno situado en alfa ó se hidrogena en presencia de una materia ligadora de ácido y el ácido obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

5.

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

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

10.

Madrid, a 6 de Junio de 1.964.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.