

P-33.218

S. 4818-2276/P/Hr



331533

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 23 de septiembre de 1966, con el núm. 331.533

en

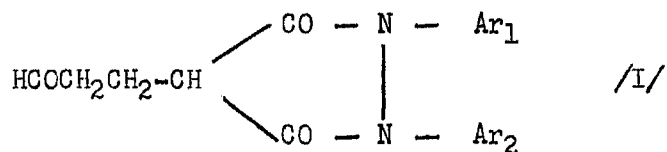
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA Spojené podniky pro zdravotnickou výrobu,
entidad checoslovaca establecida en Husinecká lla, Praga,
Checoslovaquia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-DIARIL-3,5-
DIOXOPIRAZOLIDINAS"

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas de fórmula
general I

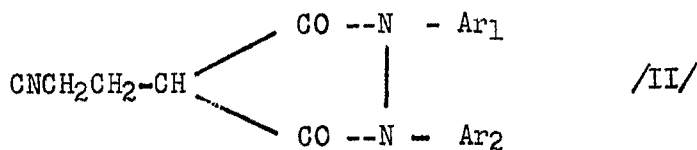




en la que R significa un radical alifático, saturado o insaturado, aromático o aralifático con 1 a 10 átomos de carbono, y Ar₁ y Ar₂ significan radicales fenilo que están sustituidos eventualmente con uno o varios radicales alcohol o alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios átomos de halógeno.

Entre los compuestos de la fórmula genera I, algunos son importantes como medicamentos con actividad inhibidora de la inflamación, especialmente sobre todo la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(gama-oxobutil)pirazolidina conocida, que se puede preparar p. ej. por hidrolisis de la 4-clorocrotil-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, o por condensación de la metil vinyl cetona con 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina. Estos procedimientos sirven exclusivamente para la obtención del derivado citado, pero no pueden ser utilizados generalmente para la preparación de otros compuestos, en los cuales el radical R es distinto del radical metilo. Dichos derivados son obtenibles por la síntesis de Mannich-Robinson, por ejemplo por reacción de sales cuaternarias de las bases de Mannich preparadas a partir de cetonas correspondientes, con 3,5-dioxo pirazolidinas 1,2-disustituídas.

Se comprobó que se podía obtener de acuerdo con este invento, de una nueva manera fácilmente desarrollable de forma técnica, 1,2,-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas de la fórmula general I. El principio del procedimiento según el invento consiste en que se hacen reaccionar derivados de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidina de fórmula general II





en la que Ar_1 y Ar_2 significan lo mismo que en la fórmula I, primeramente con agentes o compuestos organometálicos de la fórmula general III

RM

/III/

5 en la que R significa lo mismo que en la fórmula I y M significa un grupo Mg-halogeno o un átomo de litio, después de lo cual se descomponen con agua los productos intermedios resultantes.

Esta reacción es nueva y no ha sido descrita todavía en la química de los derivados de 3,5-dioxopirazolidina.

10 La fácil accesibilidad de los agentes o compuestos de fórmula general III incluso a escala técnica hace posible la obtención de toda una serie de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas de la fórmula general I con los más diversos radicales R. La sencilla preparación de los materiales deseados la facilitan también los compuestos de partida reactivos de la fórmula general II, que se pueden obtener mediante cianoetilación de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas.

15 La reacción de compuestos de la fórmula general II con agentes o compuestos organometálicos de la fórmula general III se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos anhídridos tales como éter, hidrocarburos, especialmente aromáticos o en sus mezclas. El producto intermedio resultante es transformado finalmente en el producto final mediante descomposición de la mezcla de reacción con agua, con un cloruro de amonio acuoso o con una solución de ácido clorhídrico.

20 Los siguientes ejemplos deben explicar aún más el invento sin limitarlo.

Ejemplos.

30 1.- En una solución de 6,1 g. de 1,2-difenil-3,5-



dioxo-4-(beta-cianoetil) pirazolidina en 50 ml. de benceno se añade gota a gota, bajo agitación y enfriamiento, una solución de bromuro de fenilmagnesio en 50 ml. de éter, preparado a partir de 2,5 g. de magnesio. Después de añadir toda la cantidad del reactivo de Grignard se sigue agitando durante 12 horas. Seguidamente se descompone la mezcla de reacción con 500 ml. de agua, se filtra con succión el precipitado separado y se lava a fondo con agua. Desde el filtrado se separa la capa orgánica y se filtra la parte acuosa con carbón decolorante. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico, se filtra con succión el producto separado y se lava con agua. Por cristalización a partir de n-propanol se obtiene 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-benzoil etil) pirazolidina con un p. de f. de 172-174°C.

2.- En una solución de 6,1 g. de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-cianoetil)pirazolidina en 50 ml. de benceno se añade gota a gota una solución de yoduro de metil magnesio en 50 ml. de éter, preparada a partir de 2,9 g. de magnesio. Después de agitar durante 12 horas, se trata la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1. Después de purificar sobre sal de sodio se obtiene 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(gamma-oxobutil)pirazolidina con p. de f. de 125-127°C.

3.- En una solución de 6,1 g. de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-cianoetil) pirazolidina en 50 ml. de benceno se añade gota a gota bajo agitación, una solución de fenil litio en 50 ml. de éter, preparada a partir de 15 g. de bromobenceno y una cantidad equivalente de litio. Después de agitar durante 3 horas se trata la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1. Se obtiene un producto que es idéntico al compuesto preparado según el Ejemplo 1. P. de f. 172-174°C.



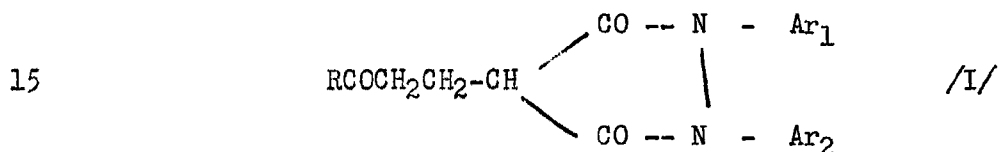
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia el día 24 de septiembre de 1965, bajo el número PV 5806-65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

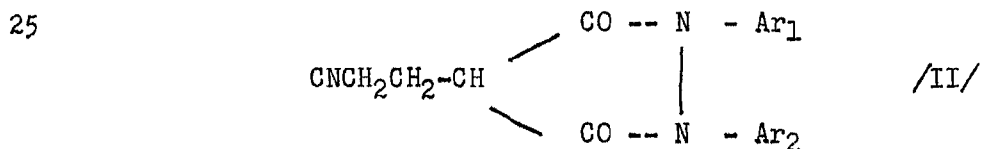
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas de la fórmula general I



en la que R significa un radical alifático, saturado o insaturado, aromático o aralifático, con 1 a 10 átomos de carbono y Ar₁ y Ar₂ significan radicales fenilo, que eventualmente están sustituidos por uno o varios radicales alcoholo o alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios átomos de halógeno, caracterizados porque se hacen reaccionar derivados de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas de la fórmula general II



en la que Ar₁ y Ar₂ significan lo mismo que en la fórmula I, primeramente con compuesto o agentes organometálicos de la fórmula general III

30

8 NOV 1960

RM

/III/

en la que R significa lo mismo que en la fórmula I y M significa un grupo de Mg-halógeno o un átomo de litio, después de lo cual se descomponen con agua los productos intermedios resultantes.

2.- Un procedimiento para la preparación de 1,2-diaril-3,5-dioxopirazolidinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 NOV 1960

P. A.

Alberto de Nizama
for Rosen

fb.