

334804



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 22 de Diciembre de 1.966, con el Nº 334.804

e n

E S P A Ñ A

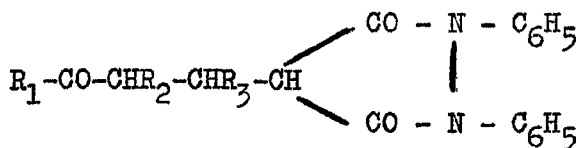
por VEINTE años

a nombre de SPOFA spojené podniky pro zdravotnickou výrobu, entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká lla, Praga-Zižkov, Checoslovaquia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,2-DIFENIL-3,5-DIOXOPIRAZOLIDINAS 2-SUSTITUIDAS"

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas 4-sustituídas con la fórmula general I

5



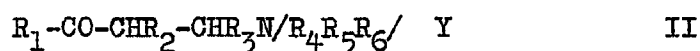
I



5 en la que:  $R_1$  significa un radical alcoholo recto o ramificado, un radical fenilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos alcoholo, alcoholmercapto, trifluorometilo, carboxi o benciloxi, un radical indano, tetrahidronaftaleno, naftaleno o uno heterocíclico, pudiendo estar sustituidos estos radicales también con los sustituyentes antes indicados,  $R_2$  y  $R_3$  significan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcoholo.

10 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas poseen valiosas propiedades terapéuticas y especialmente exhiben actividad inhibidora de la inflamación, analgésica, fibrinolítica y uricosúrica, así como antirreumática y precisamente  
15 en dosis o cantidades relativamente pequeñas, simultáneamente con una toxicidad muy pequeña.

De acuerdo con el invento los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos alcoholando 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con un compuesto de la  
20 fórmula general II



25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan lo mismo que en la fórmula I,  $R_4$  y  $R_5$  significan radicales alcoholo que eventualmente unidos con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico,  $R_6$  significa un radical alcoholo o aralcoholo e Y significa el anión de un ácido.

La alcoholación de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con un compuesto de la fórmula general II puede verificarse en un disolvente orgánico anhidro, en pre-  
30



sencia de medios que reaccionan básicamente, orgánicos o inorgánicos, por ejemplo en un alcohol anhidro de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente metanol, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, ventajosamente metilato de sodio, a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener por otros caminos, por ejemplo por condensación con hidrozobenceno de un derivado sustituido del ácido málico de fórmula general III



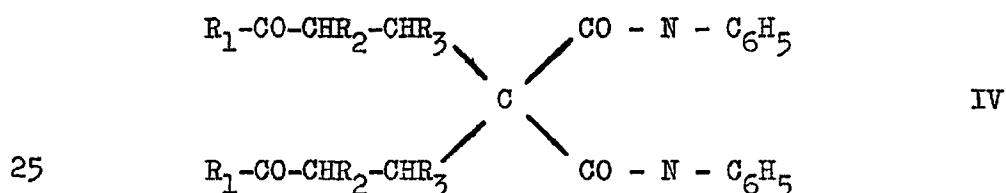
en la que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan lo mismo que en la fórmula I y X significa un grupo hidroxilo o alcoxi o un átomo de halógeno, y en el caso en que X de la fórmula III significa un grupo hidroxilo, en disolventes orgánicos anhidros, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida. Cuando X de la fórmula III significa un grupo alcoxi, la condensación se realiza después de una previa protección del grupo ceto por cetalización, en disolventes orgánicos anhidros, en presencia de alcoholatos o hidruros de metal alcalino. Si X significa un átomo de halógeno la condensación se realiza también en disolventes orgánicos anhidros, en presencia de medios que permiten combinar el halogenuro de hidrógeno resultante, por ejemplo piridina.

Además de los métodos indicados, los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos también por alcoholación de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con beta-halogenocetonas, o por la adición de Michael de vinilcetonas.



Sin embargo, el camino o la forma más apropiada la constituye el procedimiento de acuerdo con el invento, es decir la alcoholación de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con compuestos cuaternarios de las bases de Mannich de fórmula general III. Las bases de Mannich y sus compuestos cuaternarios pueden ser preparados a partir de un gran número de cetonas tales, que en la proximidad de los grupos ceto tienen un átomo de hidrógeno reactivo, por reacción con formaldehído y aminas secundarias o respectivamente de sus sales. Para la cuaternización de las bases de Mannich obtenidas se pueden utilizar halogenuros de alcoholo, sulfatos de alcoholo o paratoluenosulfonatos de alcoholo y la mayor parte de las veces sirven para este fin por ejemplo yoduro de metilo, cloruro de bencilo y sulfato de dimetilo.

La reacción de sales cuaternarias de las bases de Mannich con 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina o con sus sales transcurre de manera que juntamente con los derivados monosustituídos de fórmula general I resulta también una determinada proporción de los derivados disustituídos de fórmula general IV:



en la que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan lo mismo que en la fórmula I. La proporción entre el derivado monosustituído y el disustituído puede ser ajustada por las condiciones de reacción, sobre todo por la elec-



ción del agente de cuaternización, la velocidad del mezclado de los componentes de reacción, la temperatura y la proporción de los componentes de reacción.

5 Los derivados monosustituídos de fórmula general I forman sales solubles en agua con hidróxidos de metal alcalino y se puede aprovechar esta propiedad para la separación desde los derivados disustituídos. En la mezcla de reacción se encuentra también una pequeña cantidad de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina sin reaccionar, que puede ser eliminada en la cristalización a partir de un disolvente apropiado.

10 Como los derivados monosustituídos de la fórmula general I contienen un átomo de hidrógeno ácido en el núcleo de pirazolidina, pueden formar sales no solamente con hidróxidos de metales alcalinos, sino también con bases orgánicas. Todas estas sales son solubles en agua y pueden ser utilizadas para la preparación de soluciones que sirven para fines terapéuticos, por ejemplo soluciones para inyección.

20

#### Ejemplos.

1.- 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4,4-dimetil-3-oxopentil) pirazolidina.

25 A una solución de 78,5 g de 1-dimetilamino-4,4-dimetil-3-pentanona en 200 ml de metanol absoluto se añade una solución de 126 g de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina en una solución de metilato de sodio, preparada disolviendo 12,5 g de sodio en 750 ml de metanol absoluto. Bajo agitación, se calienta hasta ebullición y en un espacio de 40 a 50 minutos se añade a esto gota a gota

30



una solución de 62,8 g de sulfato de dimetilo en 150 ml de metanol. Se hierve durante 3 horas bajo agitación y seguidamente se concentra la mezcla de reacción hasta 1/3 del volumen original y se vierte en 2000 ml de agua a ebullición. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se filtra con succión la parte no disuelta y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluído después de decolorar con carbón. Se filtra con succión el producto separado y se recristaliza a partir de etanol. Rendimiento 70 g, p. de f. 139-140°C (ácido acético diluído).

2.- 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-[3-(2'-fluorofenil)-3-oxo propil]pirazolidina.

En una suspensión de 18,0 g de clorhidrato de 2-fluor-beta-dimetilaminopropiofenona en 150 ml de metanol absoluto se libera la base por adición de una solución de 1,75 g de sodio en 110 ml de metanol absoluto. A esta solución se añade una solución de la sal de sodio de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, preparada disolviendo 17,7 g de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina en una solución de 1,75 g de sodio en 110 ml de metanol absoluto. Se calienta hasta ebullición la mezcla de reacción, se hace gotear en esto durante 20 minutos una solución de 10 g de yoduro de metilo en 75 ml de metanol y se hierve durante otras 4 horas. Después de concentrar hasta un pequeño volumen, se vierte la mezcla de reacción en 500 ml de agua y se calienta hasta 90°C. Se filtra después de añadir carbón decolorante y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluído, después de enfriar. Se filtra con succión el producto separado y se cristaliza a partir



de etanol (p. de f. 175-177°C).

Similarmente al ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

- 5 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(3'-fluorofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 149-150°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(4'-fluorofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 106-107°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(2'-yodofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 135-137°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(3'-yodofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 114-115°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(4'-yodofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 151-152°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(2'-clorofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 125-127°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(3'-clorofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 119-120°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(2'-bromofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 138-139°C.; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(3'-bromofenil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina, p. de f. 119-121°C.
- 20 3.- 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\int$ 3-(3'-trifluorometil)-3-oxopropil  $\int$ pirazolidina.

A una suspensión de 15,5 g de clorhidrato de 3-trifluorometil-beta-dimetilaminopropiofenona en 150 ml de metanol se añade bajo agitación una solución de 1,25 g de sodio en 30 ml de metanol. Aproximadamente después de 10 minutos se añade a ésto una solución de la sal de sodio de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, preparada disolviendo 12,6 g de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina en una solución de 1,25 g de sodio en 75 ml de metanol.

30 Se calienta hasta ebullición la mezcla de reacción, añá-



diéndose gota a gota bajo agitación y en un espacio de 15 minutos, una solución de 6,3 g de sulfato de dimetilo en 50 ml de metanol. Se sigue agitando durante 5 horas adicionales, seguidamente se separa por destilación casi todo el metanol y se vierte el residuo en 500 ml de agua a ebullición. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtra con succión la parte que no ha reaccionado y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Se filtra con succión el producto separado y se recristaliza a partir de etanol. Rendimiento 5,0 g, p. de f. 128-130°C.

4.- 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -3-(2'-cloro-5'-metilfenil)-3-oxopropilpirazolidina.

En una suspensión de 14,4 g de clorhidrato de 2-cloro-5-metil-beta-dimetil aminopropiofenona en 100 ml de metanol se libera la base con una cantidad equimolecular de metilato de sodio en 75 ml de metanol. A esta solución se añade una solución de 12,6 g de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina en una solución de metilato de sodio, preparada disolviendo 1,25 g de sodio en 75 ml de metanol. Se calienta hasta ebullición la mezcla de reacción y en un espacio de 15 minutos se añade a ésta gota a gota una solución de 6,3 g de sulfato de dimetilo en 50 ml de metanol. Se hierve durante 3 horas adicionales, se concentra entonces la mezcla de reacción aproximadamente hasta 1/3 del volumen original y se vierte el residuo en 500 ml de agua a ebullición. Después de enfriar, se filtra con succión la parte no disuelta y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Se filtra con succión el producto separado y se recristaliza a partir de etanol.



Rendimiento 13 g, p. de f. 118-120°C.

Similarmente, se obtienen los siguientes compuestos:

- 5 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(3'-bromo-4'-metilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 146-148°C;  
1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-metiltiofenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 126-127°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(2',5'-dimetilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 129-130°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(3',4'-dimetilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 147-148°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(2',4',6'-trimetilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 123-125°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-etilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 130-132°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-isopropilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 122-123°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-butilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 122-124°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-isobutilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 136-137°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-sec.butilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 115-116°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-ter.butilfenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 125-126°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(5-indanoiletil)pirazolidina, p. de f. 134-136°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(6-tetrahidronaftoiletal)pirazolidina, p. de f. 129-131°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(1-naftoiletal)pirazolidina, p. de f. 162-164°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-carboxifenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 195-196°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-(4'-benciloxifenil)-3-oxopropil  $\square$  pirazolidina, p. de f. 130-131°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4- $\square$ 3-
- 10  
15  
20  
25  
30



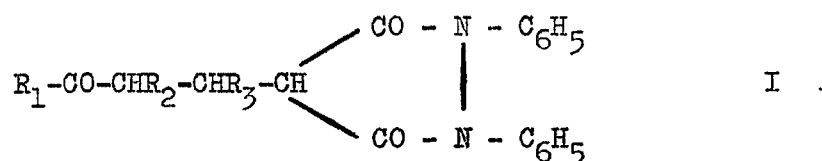
(1'-adamantil)-3-oxopropil pirazolidina, p. de f. 152 -  
 153°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-3-(1'-tienil)-3-oxopro-  
 pil pirazolidina, p. de f. 148-149; 1,2-difenil-3,5-dio  
 xo-4-(4-metil-3-oxobutil)pirazolidina, p. de f. 116 -  
 5 118°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(4-metil-3-oxohexil)pira-  
 zolidina, p. de f. 101-103°C; 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-  
 (1,3-difenil-3-oxopropil)pirazolidina, p. de f. 164-166°C.

La presente solicitud que corresponde a la  
 presentada en Checoeslovaquia, el 23 de Diciembre de  
 10 1.965, bajo el número PV 7748-65, se acoge a los benefi-  
 cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-  
 dad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se  
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten  
 15 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-  
 guientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de  
 nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas 4-sustituídas  
 de fórmula general I:

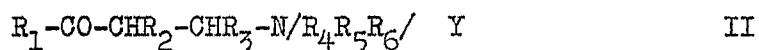


20 en la que R<sub>1</sub> significa un radical alcoholo recto o ramifi



24 888

5 cado, un radical fenilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos alcoholo, alcoholil mercapto, trifluorometilo, carboxi o benciloxi, un radical indano, tetrahidronaftaleno, naftaleno o un radical heterocíclico, pudiendo estar sustituidos estos radicales con los sustituyentes anteriores,  $R_2$  y  $R_3$  significan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcohilo, caracterizado porque se alcohola 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con un compuesto de fórmula general II



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan lo mismo que en la fórmula I,  $R_4$  y  $R_6$  significan radicales alcoholo que eventualmente unidos con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico,  $R_6$  significa un radical alcoholo o aralcoholo e Y significa un anión de un ácido.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la alcoholación de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina con el compuesto de fórmula general II en un disolvente orgánico anhidro, en presencia de medios que reaccionan básicamente, orgánicos o inorgánicos.

20 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se realiza la alcoholación en un alcohol anhidro de 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de un alcoholato de metal alcalino.

25 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se realiza la alcoholación en metanol anhidro, en presencia de metilato de sodio.

28



5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque se realiza la alcoholación a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

5 6.- Un procedimiento para la preparación de nuevas 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas 4-sustituídas.

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

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

Madrid, 24 ENE. 1934

P. A.

Alberto de Elzaburu  
F. de Elzaburu