

380355

P.- 44.868

AHR Case 176



MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años,

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond,
Virginia, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-PIRA
ZOLIDINOLES 1,2-DISUSTITUIDOS"
(Clase Internacional C07d)

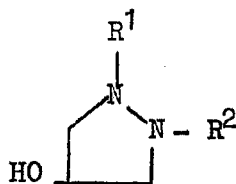
28.12.72

- 1 -

Un proceso novedoso para la preparación de 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos, mediante la reacción de hidrazinas 1,2-disustituidas y una epihalogenhidrina, se describe aquí.

5 La presente invención se refiere a 4-pirazolidinolos y está relacionada más particularmente con 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos, y con procesos novedosos para su preparación.

15 Los 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos de la presente invención, pueden representarse estructuralmente de la siguiente manera:



Fórmula I

15

en donde R¹ es alquilo inferior y R² es alquilo inferior, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior.

20 Antes del descubrimiento del proceso novedoso de la presente invención, los 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos habían sido preparados mediante procesos que, en el mejor de los casos, eran inciertos, un tanto costosos y tardados. Los métodos descritos en la literatura del arte anterior, indican que la reacción entre las hidrazinas 1,2-disustituidas y la epicloporhidrina para dar 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos, debía llevarse a cabo 25 bajo condiciones rigurosamente anhidras. Se enseña que cuando no se emplean condiciones rigurosamente anhidras, se obtienen rendimientos disminuidos de 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos o, en ciertos casos, no puede aislarse 30 ninguno de los productos deseados. Al contrario de las

380355

3 JUN.



enseñanzas del arte anterior, se ha descubierto que los
4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos pueden prepararse fá-
cilmente en buen rendimiento, mediante la reacción de hi-
drazinas 1,2-disustituidas y epihalogenhidrinas, o 1,3-
5 dihalogeno-2-propanoles, en solución acuosa básica. Se
obtienen rendimientos máximos, dentro de meríodos de reac-
ción considerablemente más cortos que los descritos pre-
viamente. Adicionalmente, los métodos descritos en el
arte anterior han estado limitados a la preparación de
10 4-pirazolidinolos 1,2-disustituidos, en donde los susti-
tuyentes en la posición 1 y 2 del anillo de pirazolidinol
son iguales. En otro aspecto novedoso de la presente in-
vención, mediante el control apropiado del pH del medio de
reacción, pueden prepararse hidrazinas 1,2-disustituidas,
15 en donde los sustituyentes son diferentes, con buen ren-
dimiento, y pueden hacerse reaccionar fácilmente en solu-
ción acuosa básica, con una epihalogenhidrina o un 1,3-
dihalógeno-2-propanol, para dar 4-pirazolidinolos 1,2-di-
sustituidos novedosos, en donde los grupos en las posi-
20 ciones 1 y 2 del núcleo de pirazolidinol, son diferentes.
Entre las epihalogenhidrinas que pueden usarse, se prefie-
re la epíclorhidrina. El 1,3-dihalógeno-2-propanol pre-
ferido es el 1,3-dicloro-2-propanol.

El proceso novedoso de la presente invención,
25 proporciona un método para preparar 4-pirazolidinolos
1,2-disustituidos, que son intermediarios útiles para la
preparación de ésteres benzoato novedosos de 1,2-disusti-
tuidos-4-pirazolidinolos. En la solicitud copendiente
serie No. 728.065, presentada el 9 de mayo de 1.968, se
30 describe una serie de ésteres benzoato de 4-pirazolidinolos

380355

3 JU



1,2-disustituidos, y se muestra que tienen propiedades anestésicas locales excelentes.

En la definición de términos usados en toda esta descripción, "alquilo inferior" se refiere a grupos que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, ya sea en cadenas rectas o ramificadas, tales como metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

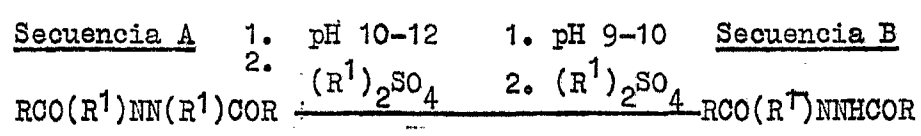
El término "fenilalquilo inferior" incluye radicales tales como el radical bencilo, el radical feniletilo, el radical fenilpropilo y similares.

Cicloalquilo inferior se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, e incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El proceso novedoso de la presente invención puede presentarse estructuralmente de la siguiente manera.



(II)



(III)

(V)

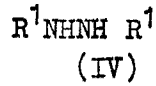
- 1. pH 1
- 2. Calor

- 1. pH 10-12
- 2. $(R_2)_2SO_4$

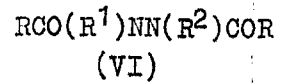
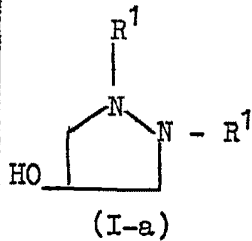
380355



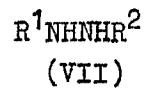
5
10
15
20
25
30



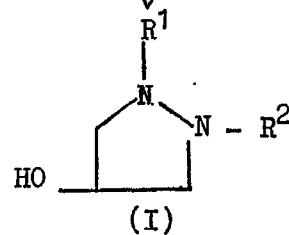
- 1. pH 10-12
- 2. Epihalogenhidrina ó 1,3-dihalo-2-propanol.



- 1. pH 1
- 2. Calor



- 1. pH 10-12
- 2. Epihalogenhidrina ó 1,3-dihalo-2-propanol.



En la secuencia de reacción dada arriba, R es alquilo inferior y fenilo, y R¹ y R² son como se definió previamente.

Los materiales de partida usados en la presente invención son 1,2-diacilhidrazinas (II) que son compuestos conocidos y que pueden prepararse fácilmente mediante métodos descritos en el arte.

Un método general que ilustra un aspecto del proceso novedoso que proporciona 1,2-disustituido-4-pirazolidinoles de la fórmula I, en donde los sustituyentes

380355



5 en las posiciones 1 y 2 del anillo de pirazolidinol son iguales, sigue la secuencia A. Una solución básica acuosa de 1,2-dicialhidrazina (II) se trata a 90-95°C. con un gran exceso de un sulfato de dialquilo, el pH de la mezcla de reacción se mantiene a pH de 10-12, pero de preferencia a o cerca de 11.5, mediante la adición simultánea de un cáustico acuoso tal como, por ejemplo, solución al 40% de hidróxido de potasio, hasta que haya ocurrido la conversión máxima de la hidrazina tetrasustituida (III).

10 La hidrazina tetrasustituida (III) se extrae de la mezcla de reacción enfriada usando un solvente adecuado, ilustrativamente clorofomo, el solvente evaporado de los extractos combinados, y el material residual se pone al reflujo con ácido clorhídrico concentrado, hasta que haya ocurrido la hidrólisis completa de los grupos acilo. El

15 pH de la mezcla de hidrólisis se ajusta a 10-12, una cantidad equivalente de una epihalogenhidrina o de un 1,3-dihalogeno-2-propanol se añade, y la mezcla se calienta a 40-55°C. hasta que un análisis de alícuota indique la ciclización al 4-pirazolidinol 1,2-disustituido (I), ocurre.

20 Durante la etapa de ciclización, se añade concurrentemente hidróxido de potasio acuoso al 40% para mantener el pH a 9-12, preferentemente a 10.5-10.8. El producto se extrae con un solvente orgánico adecuado, de preferencia cloroformo, la solución clorofórmica se evapora, y el aceite residual se destila al vacío para dar el 1,2-dialquil-4-pirazolidinol (I).

25

30 En un aspecto más amplio de la invención novedosa, se preparan 4-pirazolidinoles 1,2-disustituidos mediante la secuencia de reacción B, para producir productos

380355



5
10
15
20
25
30

finales en los cuales los sustituyentes en la posición 1 y 2 del núcleo de pirazolidinol, son diferentes. Al poner en práctica este aspecto novedoso de la presente invención, es preferible que los productos intermedarios se purifiquen cuando los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 de las hidrazinas precursoras (VII) son grupos alquilo inferior diferentes, tales como, por ejemplo, en la preparación de 1-etil-2-metilhidrazina. La 1,2-diacilhidrazina de partida es preferentemente 1,2-dibenzoilhidrazina, para permitir la fácil separación de los productos intermedarios. Así, la 1,2-dibenzoilhidrazina se suspende en agua, se ajusta el pH a 9 - 10 mediante la adición de cáustico acuoso tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio acuoso al 40%, y se eleva la temperatura a alrededor de 90-95°C. La mezcla básica agitada se trata con un gran exceso de un sulfato de dialquilo, acompañado por la adición simultánea de hidróxido de potasio acuoso al 40%, para mantener un pH de 9-10, preferentemente de 9,5 a 9.8. Después de la adición del sulfato de dialquilo, se agita la mezcla, se enfría y se extrae con un solvente orgánico adecuado, preferentemente cloroformo; el extracto clorofórmico combinado se evapora y se purifica la 1,1,2-trisustituido-hidrazina (V) mediante cristalización. El material purificado se suspende en agua, el pH de la mezcla acuosa se ajusta a 10-12 mediante la adición de hidróxido de potasio acuoso al 40%, la temperatura del recipiente se eleva a 90-95°C., y se añade a gotas un gran exceso de un sulfato de dialquilo diferente, con la adición sulmultánea de hidróxido de potasio acuoso al 40%, para mantener un pH de 10-12, preferentemente 11.5.

380355



Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante un período adicional, a temperatura elevada, para permitir la sustitución máxima. La mezcla de reacción se enfría, se extrae con cloroformo, y los extractos cloro-
5 rofórmicos combinados se concentran para dar la hidrazina tetrasustituida (VI). Los grupos benzoílo se separan de la hidrazina tetrasustituida poniendo al reflujo con ácido clorhídrico concentrado. El hidrolizado ácido se ajusta a pH 2.5, el subproducto ácido benzóico se se-
10 para por filtración, el pH del filtrado se eleva a 10-12 mediante la adición de hidróxido de potasio acuoso al 40%, se eleva la temperatura del recipiente a 40-55°C., y se añade a gotas una cantidad equivalente de una epi-
15 halogenhidrina o de un 1,3-dihalogeno-2-propanol, con base en la cantidad del material de partida, a la mezcla de reacción básica agitada, con la adición simultánea de hidróxido de potasio acuoso al 40%, para mantener el pH a 10-12, preferentemente a 10.5-10.8. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante un
20 período adicional a 40-55°C., se enfría y se extrae con cloroformo. Los extractos cloro-
25 rofórmicos combinados se concentran y el aceite residual se destila a presión reducida para dar 1,2-dialquil-4-pirazolidinol (I), enddon de los grupos dialquilo en las posiciones 1 y 2, son diferentes.

Quando los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 de las hidrazinas precursoras (VII) son suficientemente diferentes en tamaño para permitir la fácil separación del producto a partir de los materiales sin reaccionar y los sub-productos, por ejemplo, en la preparación
30

380355

de 1-bencil-2-metilhidrazina, la 1,2-diacilhidrazina usada no tiene importancia.

EJEMPLO 1

1,2-diacetilhidrazina

5 a 60 g. (1.2 moles) de hidrato de hidrazina suspendido en 500 ml. de cloroformo, se añaden 360 g. (3.5 moles) de anhídrido acético a partir de un embudo de goteo a un régimen que mantenga una temperatura de recipiente de 20-30°C. mientras se enfría en un baño de hielo. Cuando se completa la adición, se agita la mezcla durante treinta minutos a 50 grados centígrados, y se filtra. Se recristaliza el sólido en alcohol isopropílico-éter isopropílico para dar 91.0 g. (65%) de material que funde a 137-140°C.

EJEMPLO 2

1,2-diacetil-1,2-dietilhidrazina

15 A 59 g. (1.0 mol) de hidrato de hidrazina al 85% se añade, a 25-30°C., con enfriamiento en baño de hielo, 214 g. de anhídrido acético. El pH de la solución se ajusta a siete, mientras se enfría a 50°C.; se calienta la solución a 90°C., y el pH se ajusta a 11.5. A la solución básica se añade, durante un período de 1.5 horas, 700 ml. de sulfato de dietilo, mientras se mantiene una temperatura de recipiente de 90-95°C., y un pH de 11.5-12. La solución se extrae continuamente durante 20 horas en cloroformo. La solución clorofórmica se seca (con Na_2SO_4), se concentra, y el residuo se destila; mediante rendimiento, 92 gramos (53.5%); p.e. 78-82°C./0.05 mm.

30 380355



EJEMPLO 3

1,2-dietil-4-pirazolidinol.

5 A una solución acuosa de 88 g. (1 mol) de 1,2-dietilhidrazina en 300 ml. de agua, se añade a gotas, a un régimen que mantenga una temperatura de recipiente de 40-50°C., 93 g. (1 mol) de epiclorohidrina, con la adición simultánea de 69 g. (0.5 mol) de carbonato de potasio, a un régimen que mantenga un pH básico. Después que se completa la adición, se calienta la solución a 40-50°C. durante una hora, y se añaden 100 g. de carbonato de potasio. La mezcla se extrae con cloroformo, se seca el cloroformo (en Na₂SO₄) y se encuentra. El residuo se destila; rendimiento: 97.5 g., (68.5%); p.e. 133-135°C./40 mm.

EJEMPLO 4

1,2-dietil-4-pirazolidinol

15 A una suspensión agitada de 105 g. (0.438 mol) de 1,2-dibenzoilhidrazina, calentada (a 90°C.) en 900 ml. de agua, se añaden 450 ml. de sulfato de dietilo durante un período de 2.5 horas, con la adición simultánea de solución de hidróxido de sodio al 40%, a un régimen que mantenga un pH de 10, que se eleva lentamente a 12. La solución se calienta durante 1.5 horas adicionales, y después se deja enfriar. Se extrae la mezcla con cloroformo, el cloroformo se seca (Na₂SO₄), y se concentra. El aceite residual se pone al reflujo en 250 ml. de ácido clorhídrico concentrado durante dos horas, y se enfria. Se extrae la mezcla con 50% de benceno y 50% de éter isopropílico. La capa ácida se hace ligeramente básica usando hidróxido de sodio sólido. A la solución básica agitada se

380355



añaden 33 g. (0.322 mol) de epíclorohidrina, a gotas, a 40°C., con la adición simultánea de 40 g. de carbonato de potasio. Cuando se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta durante 45 minutos adicionales a 45°C. La mezcla de reacción enfriada se extrae con cloroformo, el cloroformo se seca (en Na_2SO_4), se concentra, y el aceite residual se destila. El 1,2-dietil-4-pirazolidinol pesa 20 g. (32%), y destila a 130-135°C. a 40 mm.

EJEMPLO 5

1,2-dietil-4-pirazolidinol

A 59 g. (1 mol) de hidrato de hidrazina al 85% en 50 ml. de agua, se añade, a un régimen rápido, 214 g. (2.1 moles) de anhídrido acético, mientras se enfría a 50°C., con un baño de hielo. Se agita la solución durante 30 minutos y el pH se lleva a 12 con solución al 40% de hidróxido de potasio. Se calienta la solución a 90°C. y se añaden 700 ml. de sulfato de dietilo durante un período de 2.5 horas, mientras se mantiene un pH de 12 con hidróxido de potasio. Se enfría la solución y se extrae con tres porciones de 250 ml. de cloroformo. El cloroformo se concentra y el residuo (125 g.) se trata con 300 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La solución ácida se pone al reflujo durante 1.5 horas y se enfría. El pH de la solución se lleva a 8.5 con hidróxido de potasio al 40%, y se mantiene a ese valor mientras se añaden 66 g. de epíclorohidrina, a un régimen que mantenga una temperatura de 50-55°C. Se agita la solución durante 30 minutos adicionales a 50°C., y se trata con 200 g. de carbonato de potasio, y se extrae con cloroformo. El clo

380355



roformo se seca (en Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se destila; rendimiento: 42.4 g. (29.5%); p. e. 132-134°C /30 mm.

4

EJEMPLO 6

1,2-dietil-4-pirazolidinol

10

15

20

A 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado se añaden 125 g. (0.73 mol) de 1,2-diacetil-1,2-dietilhidrazina, y la solución se pone al reflujo durante dos horas. Se ajusta el pH a 10.5 mientras se enfría a 40°C. con un baño de hielo. A la mezcla resultante se añade a gotas 68 g., (0.73 mol) de epíclorohidrina a un régimen que mantenga una temperatura de 40-55°C., con la adición simultánea de hidróxido de potasio al 40% para mantener un pH de 10.5. El pH se mantiene a 10.5 durante 30 minutos después de que se completa la adición de la epíclorohidrina. Se satura la mezcla con carbonato de potasio y se extrae con cloroformo. El cloroformo se seca (en Na_2SO_4) se concentra y el residuo se destila; rendimiento: 70 gramos (66.5%); p. e. 140-145°C./50 mm.

EJEMPLO 7

1,2-dietil-4-pirazolidinol

25

30

A 59 g. (1.0 mol) de hidrato de hidrazina al 85%, se añaden 214 g. (2.1 moles) de anhídrido acético, mientras se enfría a 20-25°C. con un baño de hielo. Se agita la solución durante 10 minutos, y el pH se lleva a 7.5 con hidróxido de potasio al 40%, mientras se enfría con un baño de hielo a 30°C. La solución se calienta a 85°C., y se añaden 800 ml. de sulfato de dietilo a un ré-

380355



gimen que mantenga una temperatura de 90°C., con la adición simultánea de hidróxido de potasio al 40%, a un régimen que mantenga un pH de 11.5-11.8. Se extrae continuamente la solución durante 18 horas con cloroformo. La solución clorofórmica se seca (en Na_2SO_4) y se concentra, dejando un aceite (peso = 163.5 g.). El aceite se disuelve en 300 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y se pone al reflujo durante dos horas. Se ajusta el pH a 10.5 con hidróxido de potasio al 40%, mientras se enfría a 40°C., con un baño de hielo. A esto se añaden 88.5 g. (0.95 mol) de epíclorohidrina a un régimen que mantenga una temperatura de 40-55°C., con la adición simultánea de hidróxido de potasio al 40%, para mantener un pH de 10.5-10.8. El pH se mantiene durante 30 minutos a este valor, después de que se completa la adición de la epíclorohidrina. Se satura la solución con carbonato de potasio, y se extrae con cloroformo. El cloroformo se seca (en Na_2SO_4), se concentra, y el residuo oleoso se destila; rendimiento: 72.5 g., (50%)., p. e. 142-145°C./50 mm.

EJEMPLO 8

1,2-dibenzoil-1-etilhidrazina

A 400 ml. de agua se añaden 40 g. (0.166 mol) de 1,2-dibenzoilhidrazina; la temperatura de recipiente se eleva a 90°C.; el pH se mantiene a 9 - 10 con hidróxido de sodio al 40%, mientras se añaden 250 ml. de sulfato de dietilo a una suspensión agitada, durante un período de alrededor de 2.5 horas, mientras se mantiene la temperatura a 90 grados centígrados. Después que se completa la adición, se agita la mezcla a 90°C. durante 30 minutos a un pH de 9.5, se enfría con un baño de hielo y se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se filtra, el filtrado



se seca y se concentra. El residuo sólido se cristaliza dos veces acetato de etilo-éter isopropílico; p. f. 130-132°C.; rendimiento, 10 gramos.

Análisis calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$:

5

C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44;

Encontrado:

C, 71.35; H, 6.01; N, 10.50.

EJEMPLO 9

1,2-dibenzoil-1-etil-2-metil-hidrazina

10

A 400 ml. de agua se añaden 74 g. (0.276 mol) de 1,2-dibenzoil-1-etilhidrazina, y se calienta la suspensión a 90°C. Se ajusta el pH a 11.5 y se añaden 200 ml. de sulfato de dimetilo durante un período de 45 minutos, mientras se mantiene un pH de 11.5-12, con hidróxido de potasio al 40%, y una temperatura de 90-95°C. Se enfría la mezcla y se extrae con cloroformo. El cloroformo se concentra y el residuo se cristaliza con éter isopropílico-acetato de etilo; rendimiento: 62 g.; p. f. 72-76°C.

15

EJEMPLO 10

20

1-etil-2-metil-4-pirazolidinol

A 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado se añaden 60 g. (0.212 mol) de 1,2-dibenzoil-1-etil-2-metilhidrazina, y la mezcla se pone al reflujo durante dos horas. El pH se ajusta a 2.5 con hidróxido de potasio, y la mezcla se filtra. El pH del filtrado se ajusta a 10.5 con hidróxido de potasio al 40% y la solución se calienta a 40°C. A la solución agitada se añade a gotas, a un régimen que mantenga una temperatura de 40-50°C., 20 g. (0.216 mol) de epíclorhidrina, con la adición simultánea de hi-

25

30

380355

3 JU



dróxido de potasio al 15%, de manera que se mantenga un pH de 10.5-10.8. Cuando se completa la adición de epíclorohidrina, se continúa la adición de hidróxido de potasio durante otros veinte minutos, manteniendo el pH a 10.5. En este punto, el pH se vuelve constante, y se satura la solución con carbonato de potasio, provocando que se separe un aceite. La mezcla se extrae continuamente durante tres horas con cloroformo, se seca el cloroformo, se concentra y el residuo se destila; rendimiento, 9. g. (32%); p. e. 132-134°C./50 mm.

EJEMPLO 11

1,2-diacetil-1-bencil-2-metilhidrazina

A 59 g. (1 mol) de hidrato de hidrazina al 85%, se añade durante un período de 15 minutos, 214 g. (21.1 moles) de anhídrido acético, mientras se enfría con un baño de hielo, a una temperatura máxima de 50°C., se ajusta el pH a siete con hidróxido de potasio al 40%, mientras se enfría con un baño de hielo a 50°C. La temperatura se eleva a 90°C. y el pH se ajusta a nueve con hidróxido de potasio al 40%. A esta solución se añade un total de 400 ml. de sulfato de dimetilo durante un período de 2.5 horas, mientras se mantiene una temperatura de 90°C. y un pH de 8.8 a 9.2. La solución se enfría y se extrae cinco veces con 200 ml. en cada porción, de cloroformo. La capa acuosa se vuelve a calentar a 90°C. y se ajusta el pH a 11: Se añade bromuro de bencilo (200 ml.) durante un período de una hora, mientras se mantiene un pH de 11. La mezcla resultante se extrae con cloroformo, el cloroformo se seca (en Na_2SO_4), se concentra y el residuo se

380355

3 JUN



destila; rendimiento: 96 g. (43 por ciento); p. e. 140-155°C./1 mm. Se cristalizan tres veces diez gramos de este material en éter isopropílico; punto de fusión 46-48°C.

5 Análisis calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_2$:
C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72;
Encontrado: C, 65.26; H, 7.23; N, 12.64;

1,2-diacetil-1,2-dibenzilhidrazina

10 El residuo del recipiente procedente de la destilación cristaliza por reposo y se recristaliza en alcohol isopropílico; rendimiento = 33.5 g.; p. f. 117-119°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_2$:
C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45;
15 Encontrado C, 72.47; H, 6.70; N, 9.47.

EJEMPLO 12

1-bencil-2-metilhidrazina

20 A 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado se añaden 86 g. (0.39 mol) de 1,2-diacetil-1-bencil-1-metilhidrazina, y la mezcla se pone al reflujo durante dos horas y a continuación se hace básica con hidróxido de potasio al 40%. Se extrae la mezcla con cloroformo que se seca (en Na_2SO_4) y se concentra. El residuo destila; rendimiento, 32g.; p. 2. 122-126°C./20 mm. Se prepara la sal fumarato y se recristaliza en alcohol isopropílico; p. f. 132-133°C.

25 Análisis calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_4$:
C, 57.13; H, 6.39; N, 11.11;
30 Encontrado: C, 56.96; H, 6.45; N, 10.91.

380355



EJEMPLO 13

Maleato de 1-bencil-2-metil-4-pirazolidinol

5 A 300 ml. de agua se añaden 30 g. (0.22 mol) de
 1-bencil-2-metilhidrazina, y se calienta la suspensión
 a 40 grados centígrados. Se añade a gotas epiclorohidri-
 na (20.3 gramos; 0.22 mol), con adición simultánea de
 hidróxido de potasio diluido, a un régimen que mantenga
 un pH de 9 a 10, y a una temperatura de 50°C. Cuando
 se completa la adición de la epiclorohidrina, se conti-
 10 núa la adición lenta de hidróxido de potasio, para man-
 tener un pH de 9 a 10 durante una hora, momento en el
 cual el pH natural cambia haciéndose muy lento (es ne-
 cesario calentar la reacción durante los últimos 30 mi-
 nutos para mantener la temperatura de 45-50°C). Se ex-
 20 trae la solución con cloroformo; el cloroformo se seca
 (en Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se destila; ren-
 dimiento, 24 gramos; punto de ebullición: 115-118°C./
 0.05 mm. Se prepara la sal maleato y, después de recris-
 25 talización en isopropanol, la sal funde a 132-133°C.

Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂O₅:

C, 58.43; H, 6.54; N, 9.09;

Encontrado: C, 58,31; H, 6.50; N, 8.98.

EJEMPLO 14

1,2-diacetil-1-isopropil-2-metilhidrazina

20 En la misma forma que se describió en el ejem-
 plo 11, se prepara 1,2-diacetil-1-isopropil-2-metilhidra-
 zina, utilizando hidrato de hidrazina al 85%, sulfato
 de dimetilo y bromuro de isopropilo.

380355



EJEMPLO 15

1,2-diacetil-1-ciclopentil-2-metilhidrazina

5 En la misma forma que se describió en el ejemplo 11, se prepara 1,2-diacetil-1-ciclopentil-2-metilhidrazina, utilizando hidrato de hidrazina al 85 por ciento, sulfato de dimetilo y bromuro de ciclopentilo.

EJEMPLO 16

1-isopropil-2-metilhidrazina

10 En la misma manera que se describió en el ejemplo 12, se prepara 1-isopropil-2-metilhidrazina, mediante hidrólisis ácida de 1,2-diacetil-1-isopropil-2-metilhidrazina.

EJEMPLO 17

1-ciclopentil-2-metilhidrazina

15 De la misma manera que se describió en el ejemplo 12, se prepara 1-ciclopentil-2-metilhidrazina, mediante hidrólisis ácida de 1,2-diacetil-1-ciclopentil-2-metilhidrazina.

EJEMPLO 18

1-isopropil-2-metil-4-pirazolidinol

25 De la misma manera que se describió en el ejemplo 13, se prepara 1-isopropil-2-metil-4-pirazolidinol a partir de 1-isopropil-2-metilhidrazina y epíclorohidrina.

EJEMPLO 19

1-ciclopentil-2-metil-4-pirazolidinol

30 En la misma manera que se describió en el ejemplo

380355



plo 13, se prepara 1-ciclopentil-2-metil-4-pirazolidinol, a partir de 1-ciclopentil-2-metilhidrazina y epíclorohidrina.

EJEMPLO 20

5

1-bencil-2-metil-4-pirazolidinol

De la misma manera que se describió en el ejemplo 13, se prepara 1-bencil-2-metil-4-pirazolidinol, a partir de 1-bencil-2-metilhidrazina y 1,3-dicloro-2-propanol.

10

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 25 de Junio de 1969, bajo el Nº 836,617, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

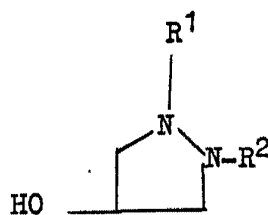
20

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 4-pirazolidinolos 1,2-disustituídos que tienen la fórmula:

25

la:



30

380355



en donde: R¹ es alquilo inferior a R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, que comprende hacer reaccionar una hidrazina 1,2-disustituida que tiene la fórmula:

5



en donde R¹ y R² son como se definió anteriormente, con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de epihalogenhidrina y 1,3-dialógeno-2-propanol en solución acuosa básica.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el pH de la solución acuosa se mantiene a 9-12.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual el pH de 9-12 se mantiene mediante la adición continua de cáustico acuoso durante la reacción.

15


4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 40°C.-55°C.

5.- Un procedimiento para la preparación de 4-pirrolidinoles 1,2-disustituidos.

20

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

25

28 

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

Madrid, 28 DIC. 1972

P.A.

5


Alberto de Elizaburu
For Forer


EDG.

380355