



408237

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GE-  
SELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, de  
nacionalidad alemana, domiciliada en D-  
7750 Konstanz, Gottlieber Strasse 25  
(ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA  
PREPARACION DE 1,2-DIFENIL-3,6-DIOXO-4-  
HIDROXI-5-n-BUTIL-TETRAHIDROPIRIDAZINA"

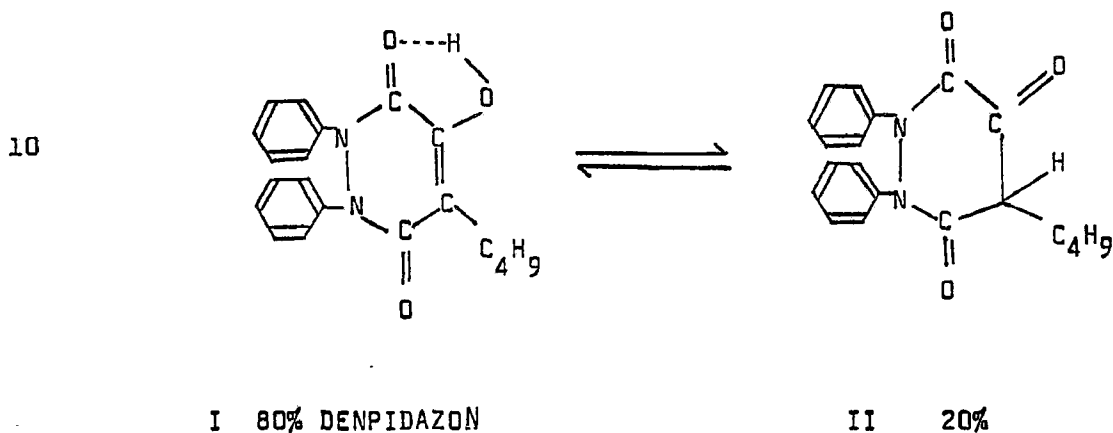
COPIAS PARA LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

5 A partir de la memoria de patente alemana 1.031.309 es sabido que 3,4,6-trioxo-hexahidropiridazinas sustituidas con valiosas propiedades farmacéuticas pueden ser preparadas por condensación de monoacil-diaril-hidrazinas con ésteres dialcohílicos de ácido oxálico en presencia de un agente de condensación alcalino.

10 Se ha mostrado que el producto de reacción obtenido de acuerdo con el procedimiento de la memoria de patente alemana 1.031.309 a partir de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico y éster dietílico de ácido oxálico (designado en lo que sigue con el nombre libre internacional DENPIDAZON), contrariamente a



los datos bibliográficos (G. Hallmann y otros, Chem. Ber. 90  
(1957), 537-542) con base al espectro de RMN (deuterocloroformo) está presente en aproximadamente 80% como 1,2-difenil-3,6-  
dioxo-4-hidroxi-5-n-butil-tetrahidropiridazina de la fórmula  
5 I, y sólo en aproximadamente 20% en la forma cetónica desmótrgo  
pa como 1,2-difenil-3,4,6-trioxo-5-n-butil-hexahidropiridazina  
de la fórmula II



Si el procedimiento para la preparación de DENPIDAZON  
15 descrito en la memoria de patente alemana 1.031.309 se aplica a  
escala técnica, durante el tratamiento de la mezcla de reacción  
aparecen considerables dificultades, y el producto final se ob-  
tiene con mal rendimiento y pequeño grado de pureza. El mal ren-  
dimiento y el pequeño grado de pureza han de ser atribuidos en  
20 este caso, sobre todo, a que el exceso de éster de ácido oxálico  
que es indispensablemente necesario para la formación de DENPIDA-  
ZON con rendimiento satisfactorio (con una proporción molar de  
N,N'-difenilhidrazina de ácido caproico : éster dietílico de áci-



do oxálico = 1:1, el rendimiento de DENPIDAZON en la mezcla de  
reacción es de 20%, y con la proporción molar de 1:2 el rendi-  
miento es de 50 hasta 60%) no puede ser eliminado por destila-  
ción desde el producto de reacción, dado que a las temperatu-  
5 ras necesarias para ello se produce descomposición. En lugar  
de ello, el éster de ácido oxálico permanece disuelto en el disol-  
vente orgánico, que tampoco puede ser eliminado totalmente, y  
es saponificado por la alcalinidad de la solución de la sal só-  
dica de DENPIDAZON (pH = 9) que se puede obtener después del mez-  
10 clado con agua de la mezcla de reacción, formándose oxalato di-  
sódico difícilmente soluble, con lo cual se dificultan extraor-  
dinariamente el tratamiento y la separación de fases. Debido al  
consumo de álcali que está aparejado con la saponificación, el  
valor del pH de la solución acuosa es disminuido gradualmente desde  
15 pH 9 hasta pH 7, con lo cual se libera DENPIDAZON desde la sal  
sódica en grado creciente y pasa a la fase orgánica. Una extrac-  
ción ampliamente cuantitativa de DENPIDAZON por álcali es posi-  
ble sólo cuando el éster de ácido oxálico está totalmente saponi-  
ficado. No obstante, un exceso de álcali produce una disminución  
20 adicional del rendimiento y la formación de subproductos. Con un  
valor de pH > 9, en efecto, la DENPIDAZON experimenta en solución  
acuosa un estrechamiento de anillo análogo a la transposición  
de ácido bencílico con formación de ácido 1,2-difenil-4-n-butyl-  
pirazolon-(5)-carboxílico- (3). Este producto de transposición  
25 constituye un producto acompañante, indeseable y difícil de eli-  
minar del producto bruto de DENPIDAZON preparado de acuerdo con  
el procedimiento de la memoria de patente alemana 1.031.309 (con-



tenido de DENPIDAZON < 94%). Como otras impurezas se identificaron hidrazobenceno, azobenceno y dianilida de ácido oxálico.

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de DENPIDAZON, que incluso a escala técnica proporciona muy buenos rendimientos y un producto puro (contenido de DENPIDAZON en el producto bruto >99%, p. de f. 131-133°C).

El procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar N,N'-difenilhidrazina de ácido caproico con una cantidad de dos a cuatro veces, preferiblemente tres veces mayor que la molar de éster dialcohílico de ácido oxálico en presencia de un agente de condensación alcalino en un disolvente orgánico inerte, porque el alcohol que se forma durante la condensación es separado continuamente por destilación como azeótropo juntamente con una parte del disolvente, y porque después de terminada la reacción, sin previa separación por destilación del disolvente remanente, se transforma el exceso de éster de ácido oxálico en diamida de ácido oxálico mediante amoníaco.

Mediante la separación continua por destilación azeotrópica del alcohol (por ejemplo etanol) que se forma en la reacción de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico con éster dialcohílico de ácido oxálico (por ejemplo éster dietílico de ácido oxálico), la posición del equilibrio se desplaza en favor de la DENPIDAZON y se impide la alcoholísis de la N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico para formar hidrazobenceno. De este modo se pueden evitar las impurezas que aparecen de acuerdo con el procedimiento de la memoria de patente alemana 1.031.309 en el producto de reacción, a saber hidrazobenceno, azobenceno (que se ha formado a par



tir de hidrazobenceno por desproporcionamiento) y dianilida de ácido oxálico (que se ha formado por reacción de la anilina, que resulta en el desproporcionamiento del hidrazobenceno, con éster dialcohílico de ácido oxálico).

5 La transformación del éster de ácido oxálico en exceso en diamida de ácido oxálico se efectúa preferiblemente añadiendo solución acuosa concentrada de amoníaco a la mezcla de reacción. En este caso se ha manifestado de modo sorprendente que a partir del éster de ácido oxálico se forma la diamida de ácido oxálico,  
10 fácilmente separable, sin que al mismo tiempo la DENPIDAZON experimente transposición para formar ácido 1,2-difenil-4-n-butilpirazolon-(5)-carboxílico-(3). De este modo se evitan las dificultades que aparecen en el procedimiento de acuerdo con la memoria de patente alemana 1.031.309, que conducen a un mal rendimiento  
15 y a un producto fuertemente impurificado. Después de la separación por filtración de la diamida de ácido oxálico insoluble en el disolvente orgánico y en agua, la DENPIDAZON puede ser precipitada mediante acidificación de la fase acuosa (solución de la sal sódica).

20 En calidad de ésteres dialcohílicos de ácido oxálico pueden utilizarse ésteres del ácido oxálico con alcoholes inferiores con hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente el éster dietílico de ácido oxálico.

25 En calidad de disolventes inertes entran en consideración disolventes orgánicos no miscibles con agua, tales como éteres de elevado punto de ebullición, por ejemplo di-n-propil-éter, hidrocarburos cíclicos, por ejemplo metilciclohexano, y preferi-



blemente hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno o xilenos, o especialmente tolueno. La proporción de dilución de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico a disolvente es preferiblemente de 1:5 hasta 1:6.

5                   En calidad de agente de condensación alcalino entran en consideración hidruros de metal alcalino y preferiblemente alcoholatos de metal alcalino. Se prefiere en el presente caso especialmente metilato de sodio, que también se puede utilizar en forma de aducto 1:1 con éster dietílico de ácido oxálico soluble en tolueno.

10                   Preferiblemente, sobre todo en el caso de grandes cargas, el agente de condensación, por ejemplo una suspensión agitada de metilato de sodio en tolueno o una solución del aducto 1:1 de metilato de sodio y éster dietílico de ácido oxálico en tolueno, es añadido continuamente en el espacio de 1,5 hasta 2 horas a una solución de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico y éster de ácido oxálico en el disolvente orgánico, y al mismo tiempo se separa por destilación azeotrópica el alcohol que resulta en la condensación, juntamente con una parte del disolvente. Después de la incorporación del agente de condensación, la mezcla de reacción es  
15                   calentada durante aproximadamente 3 a 4 horas más, subiendo la temperatura de ebullición desde el punto de ebullición del azeótropo hasta el punto de ebullición del disolvente puro e indicándose de este modo el final de la reacción.

20                   En los siguientes Ejemplos se explica con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.  
25



EJEMPLO 1

En un recipiente de 500 litros con mecanismo agitador se incorporan 20 kg de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico, 19,6 kg de éster dietílico de ácido oxálico y 85 litros de tolueno (anhidro) y a una temperatura de 135°C se separan por destilación aproximadamente 4 litros de tolueno. Se disminuye la temperatura a 125°C y, con intensa agitación, se añade en el espacio de 2 horas del modo más uniforme que sea posible una solución recientemente preparada del aducto de metilato de sodio y éster dietílico de ácido oxálico (4,2 kg de metilato de sodio son incorporados lentamente en una mezcla enfriada a 15°C de 11,6 kg de éster dietílico de ácido oxálico y 3,5 litros de tolueno (anhidro)), siendo separado al mismo tiempo por destilación el alcohol que resulta en la reacción como mezcla binaria de tolueno/etanol o metanol (p. de eb.: 77°C). Una vez terminada la adición del aducto, la cantidad del producto destilado debe ser de aproximadamente 36 litros. Con lento aumento de la temperatura a 130 hasta 135°C se agita posteriormente durante 3,5 horas más y durante este tiempo, manteniendo una velocidad de destilación lo más uniforme que sea posible, se separan por destilación de nuevo aproximadamente 20 litros de disolvente. La temperatura del vapor sube en este caso hasta el punto de ebullición del tolueno (110°C). El disolvente separado por destilación es repuesto durante esta fase de reacción, no obstante de modo continuo, por adición de la cantidad correspondiente de tolueno (anhidro), de manera que permanece constante la cantidad de líquido. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción durante la noche con agitación.



En la mezcla de reacción enfriada a 20 hasta 30°C se incorporan, con agitación, en el espacio de 30 minutos, 20 litros de una solución acuosa concentrada de amoníaco (al 25%), se agita posteriormente durante 20 minutos y a continuación se incorporan sucesivamente 30 kg de hielo, 70 litros de agua (ablandada) y 0,6 litros de lejía de sosa (al 30%). Una vez que la sal sódica de DENPIDAZON ha pasado totalmente a disolución (tiempo de agitación alrededor de 30 a 45 minutos) se desconecta el mecanismo agitador, se deja sedimentar durante 1 hora para la separación de fases y se separa de la diamida de ácido oxálico precipitada (rendimiento: 5,4 hasta 6 kg). La fase en tolueno y la fase acuosa del producto filtrado (volumen global aproximadamente 240 litros) son a continuación separadas, la fase en tolueno es extraída por agitación nuevamente, durante 40 minutos, con 50 litros de solución de amoníaco 2N y después de efectuar nuevamente la separación de fases se reúnen las dos fases acuosas. A la fase acuosa se añaden, a 20 hasta 30°C, 2 kg de carbón activo pulverizado y 1,2 kg de Kieselgur (libre de hierro), se agita durante 15 minutos más y se filtra con succión.

El producto filtrado es calentado seguidamente a 60 hasta 65°C y durante la continuación del calentamiento a una temperatura de 75 hasta 78°C se añade con agitación la cantidad de ácido clorhídrico 1 N (34 hasta 44 litros) necesaria para llegar hasta el enturbiamiento incipiente. En el punto de enturbiamiento la solución muestra una película superficial irisada-coloreada característica. Entonces se añade a 75 hasta 80°C una suspensión de cristales de DENPIDAZON como cristales de inoculación, luego se



agregan adicionalmente hasta un valor de pH de 5 hasta 6, lentamente, 40 hasta 60 litros de ácido clorhídrico al 5% y a continuación se acidifica hasta un valor de pH de 2 por adición de ácido clorhídrico al 10%.

5 La DENPIDAZON precipitada en forma de largas agujas es inmediatamente filtrada con succión en caliente a 75 hasta 80°C, el residuo de filtración es lavado a neutralidad con agua ablandada y es secado en vacío a 80°C. Rendimiento: 14,8 kg (62,5% de la teoría) de DENPIDAZON de p. de f. 131 a 133°C. El producto obtenido no muestra en el cromatograma en capa delgada (gel de sílice neutro GF<sub>254</sub> de acuerdo con Stahl, ciclohexano/cloroformo/ácido acético glacial 4/5 $\bar{A}$ ) junto a la mancha de la DENPIDAZON ninguna impureza de ácido 1,2-difenil-4-n-butyl-pirazolon-(5)-carboxílico-(3), hidrazobenceno, azobenceno ni dianilida de ácido oxálico.

10

15

#### EJEMPLO 2

En un recipiente de 500 litros con mecanismo agitador se incorporan 20 kg de N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico, 31,2 kg de éster dietílico de ácido oxálico y 84,5 litros de tolueno (anhidro) y a una temperatura de 135°C se separan por destilación aproximadamente 4 litros de tolueno. Se disminuye la temperatura a 125°C y con intensa agitación se añade en el espacio de 2 horas, en porciones, una suspensión agitada de 4,2 kg de metilato de sodio en 34 litros de tolueno (anhidro) en pequeñas porciones. Durante la adición de la suspensión en tolueno de metilato de sodio se separa por destilación al mismo tiempo el alcohol que resulta durante la reacción en forma de mezcla binaria de tolueno

20

25



no/etanol o metanol (p. de eb.: 77°C). Una vez terminada la adición del agente de condensación, la cantidad del producto destilado debe ser de alrededor de 36 litros. Se agita, con lento aumento de la temperatura a 130 hasta 135°C, durante 3,5 horas más y durante este tiempo se separan por destilación nuevamente alrededor de 20 litros de disolvente, manteniéndose una velocidad de destilación lo más uniforme que sea posible. La temperatura del vapor sube de este modo hasta el punto de ebullición del tolueno (110°C). El disolvente separado por destilación es repuesto durante esta fase de la reacción, no obstante, de modo continuo, por adición de la cantidad correspondiente de tolueno(anhidro) de manera que la cantidad de líquido permanece constante. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción durante la noche con agitación.

El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 14,6 kg (61,5% de la teoría) de DENPIDAZON de p. de f. 131 hasta 133°C. El producto obtenido no muestra en el cromatograma en capa delgada (gel de sílice neutro GF<sub>254</sub> de acuerdo con Stahl, ciclohexano/cloroformo/ácido acético glacial = 4/5/1) junto a la mancha de la DENPIDAZON ninguna impureza de ácido 1,2-difenil-4-n-butyl-pirazolon-(5)-carboxílico-(3), hidrazobenceno, azobenceno ni dianilida de ácido oxálico.

#### N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,6-dioxo-4-hidroxi-5-n-butyl-tetrahidropiridazina, caracterizado



5 porque se hace reaccionar N,N'-difenilhidrazida de ácido caproico con una cantidad de dos hasta cuatro veces mayor que la molar de éster dialcohílico de ácido oxálico en presencia de un agente de condensación alcalino en un disolvente orgánico inerte, porque el alcohol que se forma durante la condensación es separado por desti-  
lación continuamente en forma de azeótropo juntamente con una par-  
te del disolvente, y porque después de terminada la reacción, sin  
previa separación por destilación del disolvente remanente, se  
transforma el exceso de éster de ácido oxálico en diamida de ácido  
10 oxálico mediante amoníaco.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracteri-  
zado porque en calidad de éster dialcohílico de ácido oxálico se  
utiliza el éster dietílico de ácido oxálico.

15 3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindi-  
caciones 1 ó 2; caracterizado porque en calidad de agente de conden-  
sación alcalinos se utiliza un alcoholato de metal alcalino.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracteriza-  
do porque en calidad de alcoholato de metal alcalino se utiliza me-  
tilato de sodio o el aducto 1:1 de metilato de sodio con éster  
dietílico de ácido oxálico.

25 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracteriza-  
do porque se añade de modo continuo una suspensión de metilato de  
sodio en tolueno o una solución del aducto 1:1 de metilato de sodio  
y éster dietílico de ácido oxálico en tolueno a una solución de  
N,N'-difenil-hidrazida de ácido caproico y éster dialcohílico de  
ácido oxálico en el disolvente orgánico, y al mismo tiempo se sepa-  
ra por destilación ezeotrópica el alcohol que resulta durante la



condensación, juntamente con una parte del disolvente.

6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en calidad de disolvente orgánico inerte se utiliza tolueno.

5 7.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el éster dialcohílico de ácido oxálico en exceso es transformado en la diamida de ácido oxálico por adición a la mezcla de reacción de una solución acuosa concentrada de amoníaco.

10 8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-DIFENIL-3,6-DIOXO-4-HIDROXI-5-n-BUTIL-TETRAHIDROPIRIDAZINA".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 NOV. 1972  
CARLOS FERNANDEZ CABRILAS  
P.P.