

442427

PATENTE DE INVENCION

pe-2452946.

Int. Cl. C07D/A61K

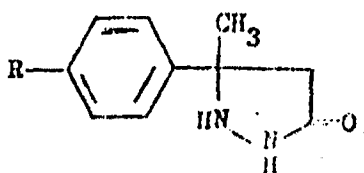
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRAZOLIDINONAS.

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en  
Darmstadt, República Federal Alemana.

La invención se refiere a nuevas pirazolidinonas  
de fórmula general I



I

POOR  
QUALITY

donde R significa un grupo fenilo o feniloxi, insustituído, o sustituido una o varias veces por F, Cl o Br.

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En especial, se presentan efectos antiflogísticos, que se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo Adjuvans-Arthritis según el método de Newbould (Brit. J. Pharmacol. 21. (1963) 127 - 136) en las ratas. Además, presentan, por ejemplo, efectos reductores del nivel de colesteroína y reductores del nivel de triglicéridos, demostrable en el suero de ratas según el método de Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28) o bien según el método de Noble y Campbell (Clin. Chem. 16 (1970), páginas 166 - 170). Además, se pudieron observar efectos analgéticos, inductores de enzimas, fibrinolíticos e inhibidores de la agregación de trombocitos, según los métodos para esto usuales.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

El objeto de la invención son las pirazolidinonas de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I comprenden las 3-metil-3-(4-bifenilil)-pirazolidin-5-onas (donde el resto R significa un grupo fenilo, insustituído, o sustituido una o varias veces por F, Cl o Br) y las 3-metil-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazoli

din-5-onas (donde el resto R significa un resto fenoxi insustituído o sustituido una o varias veces por F, Cl o Br). De éstos tienen preferencia los derivados de bifenililo mencionados en primer lugar. En detalle, el resto R significa un

5 grupo fenilo o fenoxi insustituído, o especialmente simplemente sustituido como indicado. De entre los sustituyentes tiene preferencia, en primer lugar, F, en segundo lugar, Cl. Los sustituyentes se encuentran preferentemente en la posición 4

10 del grupo fenilo o fenoxi, es decir, en el primero de los casos, en la posición 4' del resto bifenililo. En segundo lugar, tiene preferencia la sustitución en la posición 2 del grupo fenilo o fenoxi. El grupo fenilo o fenoxi puede estar también sustituido en la posición 3. De entre los grupos fenilo o fenoxi varias veces sustituídos tienen preferencia los

15 sustituídos dos veces, especialmente los disustituídos en la posición 2,4. Sin embargo, también es posible una sustitución en la posición 2,3, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5, además, también una sustitución triple en la posición 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6 ó 3,4,5, asimismo una sustitución cuádruple en la

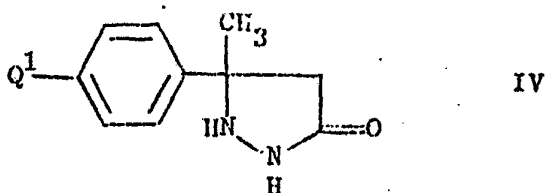
20 posición 2,3,4,5, 2,3,4,6 ó 2,3,5,6 y una sustitución quíntuple en la posición 2,3,4,5,6. De entre los restos fenilo o fenoxi, varias veces sustituídos, tienen preferencia aquéllos que llevan sustituyentes iguales, por ejemplo, difluórfenilo, tal como 2,4-difluórfenilo, difluórfenoxi, tal como 2,4-difluórfenoxi, diclorofenilo, tal como 2,4-diclorofenilo, diclorofenoxi, tal como 2,4-diclorofenoxi. De entre los grupos fenilo o fenoxi varias veces sustituídos tienen preferencia los

25 sustituídos por flúor. Entre aquellos restos R, que contienen varios sustituyentes, tienen preferencia aquéllos que llevan, como mínimo, un átomo de flúor, por ejemplo, 2-flúor-4-clorofenilo, 2-flúor-4-clorofenoxi, 2-cloro-4-flúorfenilo, 2-cloro-

30



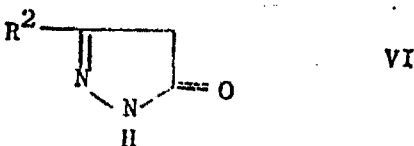
a  $Z^3$  está funcionalmente modificado, se trata con un agente solvolizante o hidrogenolizante, o si un compuesto de fórmula general IV



5 o una sal de un compuesto de éstos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V




o una sal de un compuesto de éstos, donde uno de los grupos  $Q^1$  y  $Q^2$  significa OH, el otro de estos grupos significa Y,  $R^1$  significa un grupo fenilo, insustituído o una o varias veces sustituido por F, Cl o Br e Y significa OH, Cl, Br, I o un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, o si un compuesto de fórmula general VI



15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VII



donde uno de los restos  $R^2$  y  $R^3$  significa  $R$  , y el otro de estos restos significa  $CH_3$ , M significa un equivalente de un átomo de metal o de un resto organometálico o el grupo  $MgX$ , y R y X tienen los significados arriba indicados, y si un compuesto, en caso dado obtenido de fórmula I, donde R significa un grupo fenilo o fenoxi insustituído, se trata con un agente de halogenación.

En todas las fórmulas generales indicadas anteriormente y a continuación, tiene R el significado indicado en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

En los compuestos de fórmula II significa el resto Z preferentemente  $-C(CH_3)(NHNH_2)-CH_2COOH$  ó  $-C(CH_3)=CH-CONHNH_2$ . El resto X es preferentemente Br, además, también Cl o I.

Como derivados funcionales de los compuestos de fórmula II son adecuados todos aquéllos que, bajo disociación simultánea del grupo o de los grupos funcionales, se puedan ciclizar a pirazolidinonas de fórmula I, por ejemplo, los ésteres de los ácidos carboxílicos indicados, especialmente los ésteres de alquilo, donde el grupo alquilo posee preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, además, por ejemplo, los tioésteres y amidas de ácido. Además, entran en consideración los derivados de las hidrazidas de ácido hidroxicarboxílico (II, Z =  $-C(OH)(CH_3)-CH_2-CONHNH_2$ ), donde el grupo OH está esterificado, por ejemplo, se presenta en forma de un derivado de halógeno correspondiente (Cl o Br en lugar de OH) o de un acilato inferior, especialmente alcanato, donde el resto acilo o alcanóilo posee preferentemente hasta 6 átomos de carbono. En los compuestos de fórmula III estará preferentemente sólo uno de los grupos  $Z^1$  a  $Z^3$  funcionalmente modificado. En caso de

que  $Z^1$  o  $Z^2$  estén funcionalmente modificados, éstos se pueden presentar especialmente como grupos NH sustituidos, donde el sustituyente es fácilmente dissociable (solvolizable o hidrogenolizable), por ejemplo, como N-bencilo, N-carbobenzoxi u otro grupo NH "protegido", conocido por la química de los péptidos. En caso de que  $Z^3$  esté funcionalmente modificado, entonces se presentará preferentemente como  $-C(=NH)-$  ó  $-CS-$ .

Como sales (fenolatos) de los compuestos de fórmula IV y V son preferentemente adecuadas las sales de metal alcalino, especialmente las sales sódicas. Y es preferentemente Br o Cl. En caso de que Y signifique un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, entonces estará este resto preferentemente por alquilsulfoniloxi, especialmente con 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi, especialmente con 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o naftalinsulfoniloxi). En los compuestos de fórmula VII M significa preferentemente Li o  $MgX$ , además, también Na, K,  $ZnR^3$ ,  $CdR^3$ .

La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden, en caso deseado, también formar in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino siguiendo su ulterior reacción inmediata a los compuestos de fórmula I.

Las pirazolidinonas de fórmula I se obtienen preferentemente por ciclización de los derivados de hidrazina de fórmula II.

Los compuestos de fórmula II son nuevos, pero se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Por ejemplo, las cetonas de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-CO-CH}_3$  se pueden hacer reaccionar con ésteres alquílicos de ácido bromoacético (preferentemente bromoacetato de etilo) en presencia de cinc, según el método de Reformatskij a ésteres de hidroxiácido de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-C(OH)(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-COOalquilo}$ . Estos se pueden hidratar, si se desea, a los correspondientes ésteres insaturados de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)=CH-COOalquilo}$ . La reacción de los ésteres de hidroxiácido con  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{PBr}_3$  suministra los correspondientes ésteres halogenados. Los ésteres se pueden saponificar a los ácidos en que se basan y éstos transformar en los correspondientes haluros de ácido. La reacción de los ácidos 3-cloro- ó bien 3-bromo-butíricos así obtenibles de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)Cl-CH}_2\text{-COCH}$  ó  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)Br-CH}_2\text{-COOH}$  con hidrazina suministra los correspondientes ácidos 3-hidrazino-carboxílicos de fórmula II  $\text{Z} = \text{-C(NHNH}_2\text{)(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-COCH}$ , la reacción de los ésteres de hidroxiácido arriba mencionados o de los ésteres insaturados arriba mencionados con hidrazina, conduce a las hidrazidas de fórmula II  $\text{Z} = \text{-C(OH)(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CONHNH}_2$  ó  $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CONHNH}_2$  o a los ésteres hidrazínicos de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)(NHNH}_2\text{)-CH}_2\text{COOalquilo}$ .

Las hidrazonas de fórmula II  $\text{Z} = \text{-C(CH}_3\text{)=N-NH-CO-CH}_2\text{Y}$  se obtienen de las cetonas mencionadas de fórmula  $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-CO-CH}_3$  con hidrazidas de fórmula  $\text{H}_2\text{N-NH-CO-CH}_2\text{Y}$  (por ejemplo, hidrazida de ácido bromoacético).

En los ésteres arriba mencionados tiene el resto

alquilo preferentemente 1 - 4 átomos de carbono.

Es especialmente conveniente no aislar los compuestos de fórmula II, sino formarlos in situ, por ejemplo, de los mencionados ácidos carboxílicos y de sus derivados reactivos, por ejemplo, de los ésteres y haluros mencionados o también de las correspondientes  $\beta$ -lactonas, que se obtienen de las cetonas de fórmula  $p-R-C_6H_4-COCH_3$  y ceteno. Las hidrazonas mencionadas de fórmula II se obtienen, por ejemplo, también por reacción de las cetonas mencionadas con hidrazina a las hidrazonas de fórmula  $p-R-C_6H_4-C(CH_3)=N-NH_2$  y ulterior reacción, preferentemente in situ, con un derivado de un ácido acético sustituido de fórmula  $CH_2Y-COOH$  (por ejemplo; bromuro bromoacético).

La ciclización de los derivados de hidrazina de fórmula II se logra, por regla general, ya mediante un simple calentamiento o dejando reposar o calentando una solución en un disolvente inerte. Las temperaturas de reacción se encuentran preferentemente entre unos 20 y unos 150, especialmente entre 60 y 110°. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol; los éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno; los nitrilos tales como acetonitrilo; las amidas tales como dimetilformamida (DMF); los sulfóxidos tales como sulfóxido dimetílico. Los tiempos de reacción se encuentran, por regla general, entre 0,5 y 24 horas. En caso de producir in situ los productos de partida, se puede emplear la hidrazina utilizada como tal o en forma de hidrato de hidrazina; pero también se puede liberar de una de sus sales, por ejemplo, sulfato de hidrazina o hidrocloruro de hidrazina.

por reacción con una base tal como etilato sódico. Una ciclización de las hidrazonas de ácido bromoacético de fórmula II ( $Z = -C(CH_3)=N-NH-CO-CH_2Br$ ) se logra preferentemente por vía reductiva bajo las condiciones de la reacción según Reformatskij en presencia de cinc (por ejemplo, polvo de cinc), preferentemente en hidrocarburos tales como benceno o tolueno bajo calor de ebullición.

Un método especialmente preferente para la obtención de las pirazolidinonas de fórmula I, consiste en hervir un éster insaturado de fórmula  $p-R-C_6H_4-C(CH_3)=CH-COOC_2H_5$  con hidrato de hidrazina en un alcohol tal como etanol durante varias horas.

Una variante de la ciclización anteriormente descrita, consiste en emplear productos de partida con grupos funcionales modificados, de manera que también en el producto de ciclización obtenido de fórmula III se encuentre, como mínimo, uno de los grupos NH y/o el grupo CO en forma funcionalmente modificada. Estos grupos funcionalmente modificados se liberan, a continuación, por solvólisis, preferentemente hidrólisis, o hidrogenólisis, obteniéndose las pirazolidinonas de fórmula I.

En los compuestos de fórmula III significan  $Z^1$  y/o  $Z^2$ , por ejemplo, grupos NH, que están sustituidos por un resto solvolíticamente dissociable, especialmente un resto acilo con hasta 7 átomos de carbono (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, hexanoílo, benzoílo) o por un resto hidrogenolíticamente dissociable (por ejemplo, bencilo o carbobenzoxi). Estos compuestos se obtienen, por ejemplo, empleando en la obtención de los productos de partida arriba descritos en lugar de la hidrazina uno de sus derivados, por ejemplo, una acilhidra

zina tal como acetilhidrazina, bencilhidrazina o carbobenzoxi-  
hidrazina. El resto  $Z^3$  en los compuestos de fórmula III puede  
significar, por ejemplo,  $=NH$ ,  $(\text{Alquilo})_2$  (donde el grupo al-  
quilo posee preferentemente hasta 4 átomos de carbono) o  $=S$ ;  
5 estos compuestos se obtienen, por ejemplo, empleando en la  
obtención de los productos de partida por reacción con hidra-  
zina en lugar de los ésteres arriba mencionados los correspon-  
dientes nitrilos, ortoésteres o tioésteres. De entre los com-  
puestos de fórmula III tienen preferencia aquéllos, en los  
10 cuales sólo uno de los grupos  $Z^1$  a  $Z^3$  está presente en forma  
funcionalmente modificada.

Una solvólisis, preferentemente hidrólisis, pero  
también alcoholólisis o amonólisis de los compuestos de fórmula  
III se logra, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido  
15 acuoso (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o  
base (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico), pudiendo es-  
tar presentes disolventes orgánicos inertes tales como metanol  
o etanol como facilitadores de la disolución. Las temperatu-  
ras se encuentran en la solvólisis, por regla general, entre  
20 y  $100^\circ$ . Se ha de prestar atención a que durante la solvóli-  
20 sis no se abra simultáneamente el anillo pirazolidinona; una  
apertura de anillo se puede evitar, sin embargo, fácilmente  
trabajando bajo condiciones relativamente benignas (temperatu-  
ras bajas y/o tiempos de reacción breves).

25 Una hidrogenólisis de los compuestos de fórmula III,  
que contienen grupos hidrogenolíticamente dissociables, se ló-  
gra convenientemente según los métodos usuales de la hidroge-  
nación catalítica en presencia de un catalizador de metal no-  
ble tal como platino o paladio y de un disolvente orgánico  
30 inerte, por ejemplo, de uno de los alcoholes indicados, a tem

peraturas entre unos 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 atmósferas, preferentemente a temperatura ambiente y presión normal.

5 Las pirazolidinonas de fórmula I se obtienen, además, haciendo reaccionar una pirazolidinona de fórmula IV o una sal de un compuesto de éstos con un compuesto de fórmula V o una sal de un compuesto de éstos.

10 Los productos de partida de fórmula IV se obtienen, por ejemplo, por reacción de p-<sup>1</sup>-acetofenonas con ésteres alquílicos de ácido bromoacético y cinc a hidroxiésteres de fórmula p-Q<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(OH)-CH<sub>2</sub>-COOalquilo, deshidratación a continuación y reacción con hidrazina. Los productos de partida de fórmula V son, por regla general, conocidos.

15 Bien se puede hacer reaccionar un fenol de fórmula IV (Q<sup>1</sup> = OH) con un compuesto de fórmula V (Q<sup>2</sup> = Y) o un compuesto de fórmula IV (Q<sup>1</sup> = Y) con un fenol de fórmula V (Q<sup>2</sup> = OH). Los fenoles se presentan en esta reacción preferentemente en forma de los correspondientes fenolatos, especialmente de los correspondientes fenolatos sódico o potásico.  
20 La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como DMF o hexametiltriámina de ácido fosfórico en presencia de catalizadores tales como polvo de cobre a temperaturas entre unos 50 y unos 200, preferentemente entre 80 y 130°.

25 Las pirazolidinonas de fórmula I se obtienen además por reacción de las pirazolinonas de fórmula VI con compuestos organometálicos de fórmula VII.

30 Los compuestos de partida de fórmula VI se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de cetoésteres de fórmula R<sup>2</sup>-CO-CH<sub>2</sub>-COOalquilo [por ejemplo, ésteres alquílicos de áci-

do 3-(4-bifenilil)- ó 3-(4-fenoxifenil)-3-oxo-propiónico o ésteres alquílicos de ácido acetoacético/ con hidrazina. Los compuestos de fórmula VII (por ejemplo, 4-bifenilil-, 4-fenoxifenil- o metillitio, -bromuro de magnesio o -ioduro de magnesio) son, por regla general, conocidos. La reacción de los compuestos VI y VII se efectúa bajo las condiciones en sí conocidas de la reacción según Grignard, convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, en un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, THF o dioxano, a temperaturas entre unos 0 y unos 100°, preferentemente entre 10 y 40°. Aquí es ventajoso gotear una solución del compuesto VI, bajo agitación, a una solución del compuesto VII. La mezcla de reacción se hidroliza a continuación en la forma usual, por ejemplo, con ácidos minerales diluidos, tales como ácido clorhídrico o con solución de cloruro amónico.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I, donde k significa un grupo fenilo o fenoxi insustituído, se puede introducir, según métodos descritos en la literatura, por halogenación, un átomo de cloro o de bromo, obteniéndose así compuestos de fórmula I sustituidos por cloro o bromo. Esto es posible, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental o bromo en un disolvente inerte tal como éter, tetraclorometano o ácido acético, pudiendo estar presentes catalizadores, por ejemplo, virutas de hierro, iodo o  $AlCl_3$ , preferentemente a temperaturas entre -30 y 100°.

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar en sus antípodas con ayuda de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. También es posible obtener compuestos ópticamente activos de

fórmula I mediante el empleo de productos de partida ópticamente activos, trabajando según los métodos indicados.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colest<sub>er</sub>ina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar esterilizados o contener sustancias auxiliares tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Pueden contener, si se desea, también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Las nuevas sustancias de fórmula I se aplican, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos, que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corpo-

ral. Se da preferencia a la aplicación oral.

Los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos a continuación son especialmente adecuados para la obtención de preparados farmacéuticos.

5 En lo anterior y a continuación, se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: si es necesario, se agrega agua y/o un disolvente orgánico, tal como benceno, cloroformo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra,  
10 se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

#### Ejemplo 1

28,8 g de hidrazida de ácido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico [obtenible por acetilación, según Friedel-Crafts, de 4-flúorbifenil a 4-p-flúorfenilacetofenona, reacción con bromoacetato de etilo/cinc al 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo y reacción con hidrato de hidrazina en etanol] en 200 cc de DMF se calienta durante 5 horas a 120°, se enfría, la mezcla se concentra, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.  
15  
20

#### Ejemplo 2

Una mezcla de 30,2 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo en 25 g de hidrato de hidrazina al 100 % se calienta durante 4 horas a 100°. Se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.  
25

#### Ejemplo 3

Una solución de 36,5 g de 3-bromo-3-(4'-flúor-4-bi-

fenilil)-butirato de etilo [obtenible de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo y  $PBr_3$ ] y 7 g de hidrazina en 200 cc de dioxano se hierve durante 2 horas y se evapora. Después de la elaboración se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

En forma análoga se obtiene de 3-cloro-3-(4-bifenilil)-butirato de metilo con hidrazina la 3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 191-192°.

Ejemplo 4

Una solución de 32,1 g de 3-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butirato de etilo (obtenible del hidroxíéster y  $SOCl_2$ ), 15 g de sulfato de hidrazina y 20,5 g de etilato sódico en 500 cc de etanol absoluto, se hierve durante 5 horas y se evapora. Después de la elaboración se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 5

Una solución de 28,4 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenato de etilo [obtenible por deshidratación de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo con ácido p-toluenosulfónico] y 25 g de hidrato de hidrazina (al 100 %) en 400 cc de etanol, se hierve durante 18 horas. Se enfría, se vierte sobre agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes 3-aryl-2-butenato de metilo o de etilo con hidrato de hidrazina:

3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 191-192°

3-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 167-

- 168°  
3-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 173-  
175°  
3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
5 3-(2',3',4',5',6'-pentaflúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-  
5-ona  
3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 214-  
10 215°  
3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2'-flúor-4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
15 3-(3'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2'-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(2'-bromo-4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
20 3-(4-fenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-metil-pirazolidin-5-ona  
25 3- $\sqrt{4}$ -(2,3,4,5,6-pentaflúorfenoxi)-fenil-3-metil-pirazolidin-  
5-ona  
3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
30 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3- $\sqrt{4}$ -(2-flúor-4-clorofenoxi)-fenil-3-metil-pirazolidin-5-ona

- 3- $\sqrt{4}$ -(2-cloro-4-flúorfenoxi)-fenil]-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-metil-pirazolidin-5-ona  
5 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3- $\sqrt{4}$ -(2-flúor-4-bromofenoxi)-fenil]-3-metil-pirazolidin-5-ona  
3- $\sqrt{4}$ -(2-bromo-4-flúorfenoxi)-fenil]-3-metil-pirazolidin-5-ona

Ejemplo 6

- 25,6 g de lactona de ácido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-  
10 3-hidroxitbutánico (obtenible de 4-p-flúorfenil-acetofenona  
y ceteno) se hierven con 25 g de hidrato de hidrazina al  
100 % en 500 cc de metanol durante 3 horas, se enfría, se  
vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene  
la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f.  
15 194-196°.

Ejemplo 7

- Una mezcla de 34,9 g de 4-p-flúorfenil-acetofenon-  
(bromoacetilhidrazona) (obtenible de 4-p-flúorfenil-acetofeno  
na e hidrazida de ácido bromoacético), 150 cc de tolueno y 7  
20 g de polvo de cinc (previamente lavado consecutivamente con  
ácido clorhídrico al 1 %, agua y acetona y, después, secado)  
se hierve durante una hora, se se enfría y se descompone con  
ácido clorhídrico semiconcentrado. Mediante separación, lava-  
do y evaporación de la fase toluénica, se obtiene la 3-(4'-  
25 flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 8

11,1 cc de bromoacetato de etilo se disuelven en

una mezcla de 75 cc de benceno y 75 cc de tolueno. Una parte (40 cc) de la solución obtenida se agrega a 7 g de polvo de cinc (previamente lavado consecutivamente con ácido clorhídrico al 1 %, agua y acetona y secado) y, bajo agitación e introducción de nitrógeno, se calienta a 70°. Después de comenzar la reacción se gotea la restante solución, después, una solución de 22,8 g de 4-p-flúorfenil-acetofenon-hidrazona en 250 cc de benceno y se hierve durante una hora. Como producto intermedio se forma probablemente el 3-hidrazino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butirato de etilo. Se enfría y se gotean 40 cc de ácido sulfúrico al 20 %. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se evapora. Se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 9

26,9 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-5-iminopirazolidina [obtenible de nitrilo de ácido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buténico e hidrazina] se hierve durante 10 minutos con 150 cc de ácido clorhídrico acuoso al 20 % y 150 cc de metanol, la solución se concentra, se neutraliza, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 10

26,9 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-5-iminopirazolidina se hierven con 150 cc de lejía potásica acuosa 2-n y 150 cc de isopropanol durante 10 minutos, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 11

Una solución de 1 g de una mezcla de 1- y 2-bencil-3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona [obtenible de 3-(4-bifenilil)-2-butenato de etilo e hidrazina de bencilo] se hidrogena en 30 cc de metanol con 300 mg de Pd-carbón al 5 % a 20° y presión normal hasta parar la recepción de hidrógeno, se filtra; se evapora y se obtiene la 3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 191-192°.

Ejemplo 12

Una mezcla de 22,2 g de p-iodofluórbenceno y 21,4 g de sal sódica de la 3-p-hidroxifenil-3-metil-pirazolidin-5-ona (obtenible por reacción de p-hidroxiacetofenona con bromoacetato de etilo/cinc al 3-hidroxi-3-p-hidroxifenilbutirato de etilo, deshidratación al 3-p-hidroxifenil-2-butenato de etilo y reacción con hidrato de hidrazina) se calienta en presencia de 10 g de polvo de Cu en 100 cc de hexametiltriámina de ácido fosfórico durante 8 horas a 90°. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 13

Una solución de 30,2 g de 3-p-iodofenil-3-metil-pirazolidin-5-ona (obtenible de p-iodoacetofenona a través del 3-hidroxi-3-p-iodofenil-butirato de etilo y 3-p-iodofenil-2-butenato de etilo) y 13,4 g de p-flúorfenolato sódico, se calienta en 200 cc de DMF durante 8 horas a 130°. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Ejemplo 14

a) De 4,8 g de magnesio y 28,4 g de ioduro metílico en 800 cc de THF absoluto, se prepara una solución de Grignard, a la que bajo agitación y enfriamiento se gotea una solución de 23,6 g de 3-(4-bifenilil)-pirazolin-5-ona [obtenible de 3-(4-bifenilil)-3-oxopropionato de etilo e hidrazina] en 400 cc de THF. Después de agitar durante 2 horas a 10 - 25°, se descompone con hielo y ácido clorhídrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 191-192°.

b) 25,2 g de 3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona se disuelven en 200 cc de ácido acético, se mezcla, gota a gota, bajo agitación, con una solución de 7,1 g de cloro en 200 cc de ácido acético, se agita aún durante una hora y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 214-215°.

c) Análogo a b) se obtiene de 3-(4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona y la cantidad calculada de bromo en ácido acético la 3-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona.

20 Ejemplo 15

De 4,8 g de magnesio y 20,3 g de 4-bromo-4'-flúor-bifenilo en 800 cc de éter absoluto, se prepara una solución de Grignard, a la que bajo agitación y enfriamiento se gotea una solución de 9,8 g de 3-metil-pirazolin-5-ona en 100 cc de THF. Después de agitar durante 2 horas a 10-25° se descompone con hielo y ácido clorhídrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, p.f. 194-196°.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen sustancias activas de fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletetas

5 Una mezcla compuesta de 1 kg de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de trigo, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, se prensa en la forma usual a tabletetas, de manera que cada tableta contenga 100 mg de sustancia activa.

10 Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletetas que, a continuación, se recubren, en la forma usual, de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

Ejemplo C: Cápsulas

15 5 kg de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-pirazolidin-5-ona se llenan, en la forma usual, en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 mg de la sustancia activa.

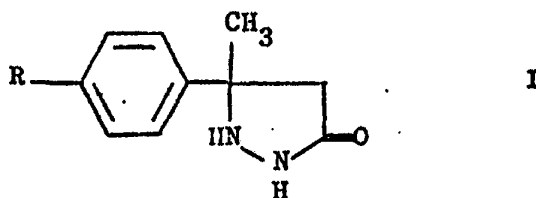
20 En forma análoga se obtienen tabletetas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

N O T A .-

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el in-

vento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 24 52 946.2, de fecha de 8 de noviembre de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRAZOLIDINONAS; caracterizándose por lo siguiente:

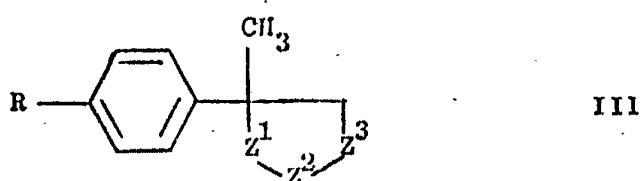
1.- Procedimiento para la obtención de pirazolidinonas de fórmula general I



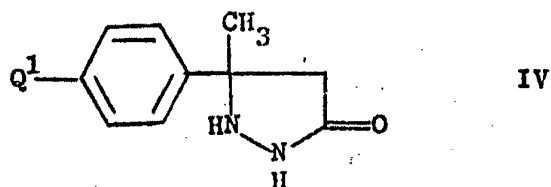
donde R significa un grupo fenilo o fenoxi insustituído o una o varias veces sustituido por F, Cl o Br, caracterizado porque un derivado de hidrazina de fórmula general II



donde Z significa  $-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CONHNH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CONHNH}_2$  ó  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{X}$ , y X significa Cl, Br o I y R tiene el significado arriba indicado, o un derivado funcional de un compuesto de éstos, se cicliza, o porque un compuesto de fórmula general III



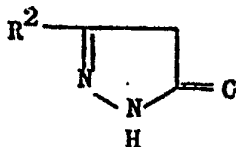
5 donde  $Z^1$  y  $Z^2$ , en cada caso, significan un grupo NH libre o funcionalmente modificado,  $Z^3$  significa un grupo CO libre o funcionalmente modificado y R tiene el significado arriba indicado, donde, como mínimo, uno de los grupos  $Z^1$  a  $Z^3$  está funcionalmente modificado, se trata con un agente solvolyzante o hidrogenolizante, o porque un compuesto de fórmula general IV



10 o una sal de un compuesto de éstos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V



15 o una sal de un compuesto de éstos, donde uno de los grupos  $Q^1$  y  $Q^2$  significa OH y el otro de estos grupos significa Y,  $R^1$  significa un grupo fenilo insustituído o una o varias veces sustituido por F, Cl o Br, e Y significa OH, Cl, Br, I o un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, o porque un compuesto de fórmula general VI



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VII



VII

donde uno de los restos  $R^2$  y  $R^3$  significa  $R-\text{C}_6\text{H}_4-$ ,

5 y el otro de estos restos significa  $\text{CH}_3$ , M significa un equivalente de un átomo de metal o de un resto organometálico o el grupo  $\text{MgX}$  y R y X tienen los significados arriba indicados, y porque, en caso dado, un compuesto de fórmula I. obtenido, donde k significa un grupo fenilo o fenoxi insustituído, se  
10 trata con un agente de halogenación.

2.- Procedimiento para la obtención de pirazolidinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -7 NOV. 1975

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

L. GÓMEZ ACEBO Y MODER  
Firmados L. Gómez Acebo y Moder