MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

ESPAÑA

(19) ES (11) (21) NUMERO 472776 (10) A1

(22) FECHA DE PRESENTACION 23 AGO. 1978

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE BENCENO DE 1-FENIL-3-METILPIRAZOLON-5".

(71) SOLICITANTE (S)

DSO "PHARMACHIM".

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ilienska Chaussée, 16, SOFIA (Bulgaria).

(72) INVENTOR (ES)

ALEVTINA VASILJEVNA TEREBENINA - NIKOLA JORDANOV PETROV.
BOJIDAR IVANOV JORDANOV - GEORGI BORISSOV STOIMENOV.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

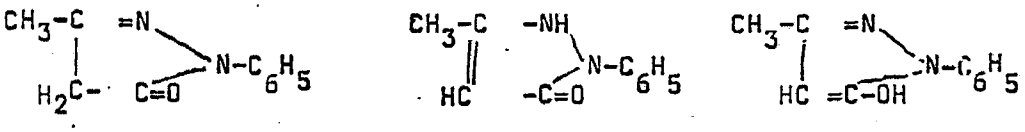
DON JOSE LOPEZ CORTES.-

SOLICITADO

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Este invento se refiere a los benzoilderivados del 1-fenil-3-metilpirazolon-5, asi como un método para su preparación.

Pirazolonas son en gran medida inclinadas a tautomeria. Hay tres formas principales de 1-fenil-3-metilpirazolon-5:



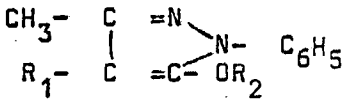
forma metileno forma imino forma anol

Se conocen derivados de todas las tres formas.

Como se ha establecido (patente 19911, Republica Popular de Bulgaria), empleando disolventes y condiciones escogidas de reacción de un cloruro de benzoilo y 1-fenil-3-metilpirazolon-5, es posible sintetizar selectivamente los diferentes derivados de 1-fenil-3-metilpirazolon-5.

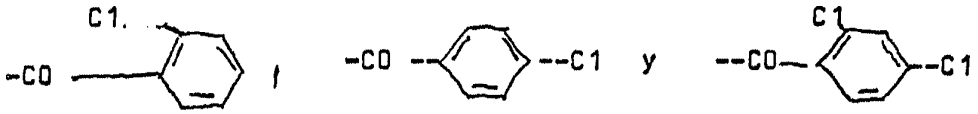
Los clorobenzoilderivados del 1-fenil-3-metilpirazolon-5 no se han comunicado en la literatura. Es de esperar que pudieran representar un interes como agentes de extracción, lo mismo que como agentes que no contienen cloro.

Los nuevos benzoilderivados se pueden presentar por la siguiente formula general:



en la que R_1 y R_2 son lo mismo ó diferentes, é indican hidrogeno,

../..



Los compuestos son sustancias sólidas incoloras.

El método de su preparación comprende la reacción de 1-fenil-3-metilpirazolon-5 y el correspondiente cloruro de nezoilo en un medio de un disolvente a una temperatura y una relación molar dadas. De acuerdo con las condiciones (medio y temperatura y relación molar), los diferentes derivados se obtienen selectivamente. Los disolventes preferidos para las pirazolonas 4-sustituidas es etanol, para las 5-sustituidas es eter de petroleo, y para los derivados bisustituidas (porción 4^a y 5^a) eter etilico.

Los nuevos compuestos tienen una acción antiflogistica.

Los siguientes ejemplos proyectan mas luz sobre el invento.

Ejemplo 1. Preparación de los 2-clorobenzoilderivados del 1-fenil-3-metilpirazolon-5.

1.1. Sintesis del 1-fenil-3-metil-4(2-clorobenzoil)pirazolon-5.

Se colocan 5 g (0,0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5 (99.5% de pureza), 25 ml de etanol y 3,2g de Ca $(OH)_2$, en una botella de tres cuellos (250 ml), provista de un condensador, agitador, embudo y un termómetro. La mezcla se agita durante 5 min. a 50^oC añadiendose gota a gota 5g (0.0285M) de cloruro de 2-clorobenzoilo. La agitación continua durante 40 minutos mas a la temperatura indicada.

../..

Se añaden entonces 18 ml de ácido clorhidrico (1:1) y 10 ml de etanol, a la mezcla. La solución asi obtenida se filtra y se deja estar durante aproximadamente 12 horas a una temperatura de -5 a -8°C. El precipitado que es cristalino fino, se separa filtrando.

Se obtiene un producto de 6,72 g (75,0%) de sustancia con un punto de fusión de 155-156°C.

1.2. Sintesis del O-(orto-clorobenzoil)-1-fenil-3-metil-5-hidroxipirazol.

Se colocan 5g (0.0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 25 ml de éter de petroleo y 1g de $Ca(OH)_2$ en una botella de tres cuellos (250 ml), provista de un condensador, agitador, embudo y un termómetro. La mezcla se agita durante 5 min. a 50°C y se añaden gota a gota 5g (0.0285M) de cloruro de 2-clorobenzoilo. Se continua agitando durante 40 minutos mas a la misma temperatura, luego se añaden a la mezcla 6 ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10 ml de etanol. La solución asi obtenida se filtra y se deja reposar durante un tiempo de, aproximadamente, 6-7 horas, a una temperatura de -5 a -8°C. El precipitado, que es fino cristalino, se separa filtrando.

Se obtiene un producto de 8.06g (90%) de una sustancia con un punto de fusión de 83-84°C.

Ejemplo 2. Preparación de 4-clorobenzoilderivado de 1-fenil-3-metilpirazolon-5.

2.1. Sintesis de 1-fenil-3-metil-4(4-clorobenzoil)pirazolon-5.

Se colocan 5g (0.0025M) de 1-fenil-3-metilpirazo-

lon-5, 25 ml de etanol y 3.2g de $Ca(OH)_2$ en un frasco de tres cuellos (250ml), provisto de un condensador, agitador, embudo y un termómetro. Se agita la mezcla a 50°C y durante un tiempo de 5 min. se añaden, gota a gota, 5g (0.0285M) de cloruro de 4-clorobenzoilo. La agitación continua durante 40 minutos mas a la misma temperatura. Se añaden entonces a la mezcla 18 ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10 ml de etanol. La solución asi obtenida se filtra y se deja reposar durante un tiempo de, aproximadamente, 6-7 horas a -5 a 8°C. El precipitado, que está en la forma de cristales incoloros, se separa filtrando.

Se obtiene un producto de 7.17g (80%) de una sustancia con un punto de fusión de 151-152.5°C.

2.2 Sintesis de O-(p-clorbenzoil)-1-fenil-3-metil-5-hidroxipirazol.

Se colocan 5g (0.0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 25 ml de éter de petróleo y 1g de $Ca(OH)_2$ en un frasco de tres cuellos (250 ml), provisto de un condensador, agitador, embudo y un termómetro. Se agita la mezcla a una temperatura de, aproximadamente, 40°C y durante un tiempo de 5 min., añadiendose, gota a gota, 5g (0.0285M) de cloruro de 4-clorbenzoilo. Se continua la agitación durante 40 min. mas. Luego se añaden 6ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10ml de etanol a la mezcla. La solución asi obtenida se filtra y se deja reposar durante un tiempo de, aproximadamente, 6-7 horas, a una temperatura de -5 a -8°C. El preci-

pitado cristalino blanco se separa filtrando.

Se obtiene un producto de 7.15g (79%) de una sustancia con un punto de fusión de 94-95°C.

2.3. Sintesis de O-(4-clorobenzoil)-1-fenil-3-metil-4(4-clorobenzoil)-5-hidroxipirazol.

Se colocan 5g (0.0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 6.4g de $Ca(OH)_2$ y 10ml de éter etílico en un frasco de tres cuellos, provisto de un condensador, agitador y un termómetro. Se calienta la mezcla hasta el punto de ebullición del éter etílico y se añaden 10g (0.0570M) de cloruro de 4-clorobenzoilo y otros 15ml de éter etílico mientras se agita aun la mezcla. La agitación se continua durante 45 minutos mas. Se añaden luego 9ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10 ml de etanol. Se filtra la solución y se deja reposar en un sitio fresco (a una temperatura de -5 a 8°C) durante un tiempo de, aproximadamente, 3 horas. El precipitado así obtenido se separa filtrando.

Se obtiene un producto de 1.8g (14,1%) de cristales incoloros con un punto de fusión de 195-196°C.

Ejemplo 3. Sintesis de 2,4-diclorobenzoilderivados de 1-fenil-3-metilpirazolon-5.

3.1 Sintesis de 1-fenil-3-metil-4(2,4-diclorobenzoil)pirazolon-5.

Se colocan 5g (0.0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 3.2g de $Ca(OH)_2$ y 25ml de etanol en un frasco de tres cuellos (250ml), provisto de un condensador, agitador y un termómetro. Se agita la mezcla a una temperatura de, aproxi-

../..

madamente, 40°C y se añaden a ella 5.92g (0.0285M) de cloruro de 2,4- diclorobenzoil, despues de lo cual se continua agitando durante 45 minutos mas. Se añaden a la mezcla 3 ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10ml de etanol, despues de haberla enfriado. La solución asi obtenida se filtra y se deja reposar a un lugar fresco (a la temperatura de -5 a -8°C) durante un tiempo de, aproximadamente, 4,5 horas. El precipitado asi formado se separa filtrando.

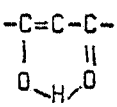
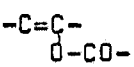
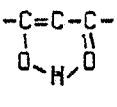
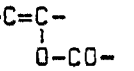
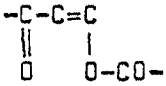
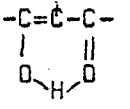
Se obtiene un producto de 5.93 g (54,2%) de una sustancia cristalina incolora con un punto de fusión de 151.5-153°C.

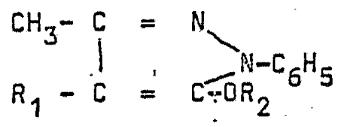
3.2.Sintesis de O-(2,4-diclorobenzoil)-1-fenil-3-metil-5-hidroxipirazol.

Se colocan 5g (0.0285M) de 1-fenil-3-metilpirazolon-5), 0.5g de $Ca(OH)_2$ y 25ml de éter de petróleo en un frasco de tres cuellos provisto de un condensador, agitador y un termómetro. Se agita la mezcla a una temperatura de, aproximadamente, 60°C y se añaden a ella 5.92g (0.0285M) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo, despues de lo cual se continua la agitación durante, aproximadamente 45 minutos mas. Despues de enfriar se añaden a la mezcla 3ml de ácido clorhidrico (1 : 1) y 10ml de etanol a la mezcla. Se filtra la solución y se deja reposar en un sitio frio (a una temperatura de -5 a -8°C) durante un tiempo de, aproximadamente, 6-7 horas. El precipitado asi formado se separa filtrando.

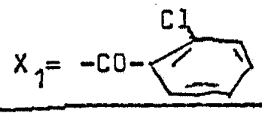
Se obtiene un producto de 5.75g (56%) de cristales incoloros con un punto de fusión de 95-96°.

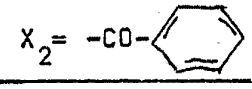
CARACTERIZACION DE LAS SUSTANCIAS SINTETIZADAS

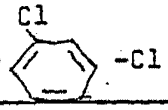
Nº	R_1	R_2	Producto,%	PTO °C fus	Cl,% calc.	Cl,% encontr.	NMR(in $CHCL_3$) pp	IR (in CCL_4) C=O cm^{-1})	UV(in C_6H_{12}) nm
1.1	X_1	H	75.0	155-156	11.22	11.47	8.15	1615 	273; 236
1.2	H	X_1	90.0	83-84	11.22	11.74	7.57 CH_3-C= 3.55 H-C=	1780 	239
2.1	X_2	H	80.2	151.5-152.5	11.22	12.04	7.83 CH_3-C=	1616 	255, 273
2.2	H	X_2	79.0	94-95	11.22	10.75	7.56 CH_3-C= 3.56 H-C=	1769 	246
2.3	X_2	X_2	14.1	195-196	15.48	15.34	7.51 CH_3-C=	1770 1660 	252
3.1	X_3	H	54.2	151.5-153	20.23	19.42	8.12	1620 	
3.2	H	X_3	56.0	95.96	20.23	20.42	7.15 CH_3-C=	1760	246



R_1=X_1, X_2, X_3, or H R_2=X_1, X_2, X_3, or H

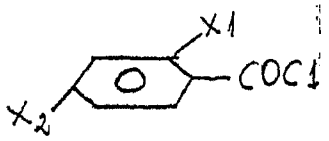
X_1= 

X_2= 

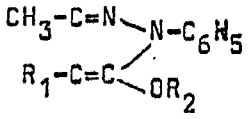
X_3= 

R E I V I N D I C A C I O N E S

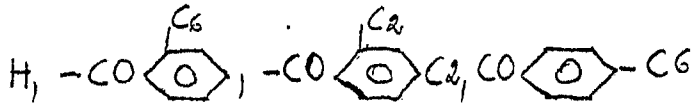
1.- Método para la fabricación de derivados de benceno de 1-fenil-3-metilpirazolona-5, caracterizado porque 1-fenil-3-metilpirazolona-5 se hace reaccionar con cloruro de benzoilo con una formula general



en la que X_1 y X_2 son iguales ó diferentes y significan hidrogeno ó cloro, a una temperatura de 30-70° C, correlación mol y disolvente preferido etanol ó etil-eter, con agitación intensiva y con la presencia de $Ca(OH)_2$, como resultado de lo cual se obtienen compuestos con una formula general



y sus posibles tautomeros en la que R_1 y R_2 son iguales (excepto para $R_1 = R_2 = H$) ó diferentes y significan



2.-"METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE BENCENO DE 1-FENIL-3-METILPIRAZOLON-5".

De conformidad en un todo en lo esencial y fines

../..

industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

Esta memoria consta de DIEZ hojas escritas o mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, 23 AGO. 1978

Por autorización de la interesada.