

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Comunicado al Fisco  
Cada 10 años desde el 1-1-1945  
Según el artículo 27  
de la Ley de Patentes y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	479422	20 AT
27		FECHA DE PRESENTACION	7-4-79	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 28 15 302.8	8-4-78	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 273/00 / A61K 31/41	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

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

71 SOLICITANTE (S)

ISTITUTO DE ANGELI S.p.A. Case 8/88

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Milán, Italia

72 INVENTOR (ES)

Dr. Arturo Donetti y Dr. Enzo Cereda

73 TITULAR (ES)

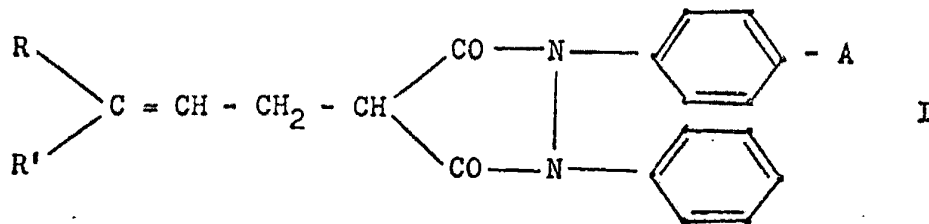
74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.473)

MCG.

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas sustituidas en posición 4, de la fórmula general

5



10

en que R y R', que son iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, un grupo fenilo o el radical -COOR" (en el que R" significa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior), y A significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo. Los compuestos de la fórmula general I existen en la llamada forma Z y en la forma isómera E, ambas de las cuales (así como mezclas de ellas) caen bajo la fórmula general antes indicada.

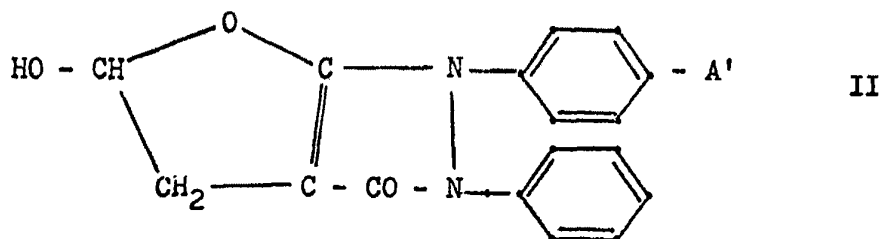
20

De la memoria de patente británica 1 301 857 es ya conocido que, entre otras cosas, los compuestos de la fórmula general I son valiosos compuestos activos como antiflogísticos, que son superiores respecto al efecto principal y a la ausencia de efectos secundarios a la bu-

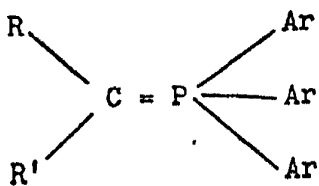
25

tazolidina, estructuralmente análoga. Allí están descritos también varios procedimientos para la preparación de estos compuestos.

Se ha encontrado ahora que también se pueden preparar compuestos de la fórmula general I si se hace reaccionar un ciclohemiacetal de la fórmula general



15 en que A' significa hidrógeno o un grupo hidroxilo eterificado, de preferencia el grupo  $\beta$ -metoxietoximetoxi (= MEM), con un derivado de triarilfosforano de la fórmula general



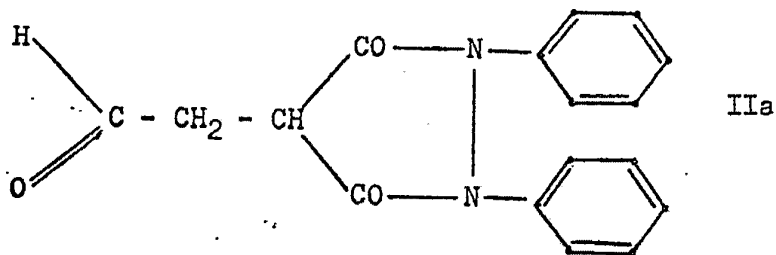
25

21039

en que R y R' tienen los significados antes citados, y Ar significa un grupo fenilo (eventualmente sustituido con un radical inerte, tal como metilo, metoxi o fenilo), y a continuación se deja libre eventualmente el grupo hidroxilo esterificado mediante un ácido de Lewis débil. Como ácidos de Lewis adecuados entran en consideración en especial  $\text{TiCl}_4$  y  $\text{ZnBr}_2$ , pero también  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnBr}_4$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$  y halogenuros metálicos similares.

La reacción de los compuestos II y III pueden realizarse en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida o preferentemente dimetilsulfóxido, en condiciones anhidras.

En lugar de los ciclohemiacetales de la fórmula general II, para el caso de que A signifique hidrógeno, también se puede emplear en la reacción directamente el aldehído del que se derivan, de la fórmula general

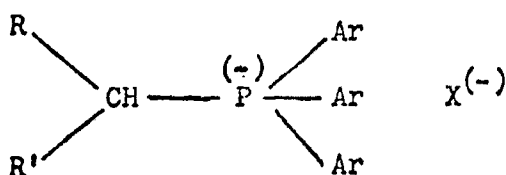


25

21039

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse también "in situ", a partir de la correspondiente sal de fosfonio saturada de la fórmula general

5



10

IIIa

en que R, R' y Ar tienen los significados antes citados y X<sup>(-)</sup> significa un ión halógeno, por separación de hidrógeno halogenado mediante un reactivo metálico adecuado, tal como por ejemplo hidruro sódico, amida sódica, butil-litio o fenil-litio.

15

La realización del procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, sometiendo a la mezcla de reacción, después de agitación a temperatura ambiente, a calentamiento a una temperatura entre 30 y 100°C, de preferencia entre

20

50 y 70°C, dejando enfriar y continuando la agitación a temperatura ambiente.

El tratamiento después de terminada la reacción puede realizarse, por ejemplo, vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo, extrayendo con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo o diclorometano,

25

y cromatografía en columna, o también volviendo a extraer el disolvente orgánico con un medio acuoso básico. En el último caso el producto se obtiene sólo después de acidificación con un ácido mineral (por ejemplo ácido clorhídrico) y extracción con un disolvente adecuado. La purificación adicional así como también la separación de los isómeros geométricos (E,Z) pueden lograrse por cromatografía en columna.

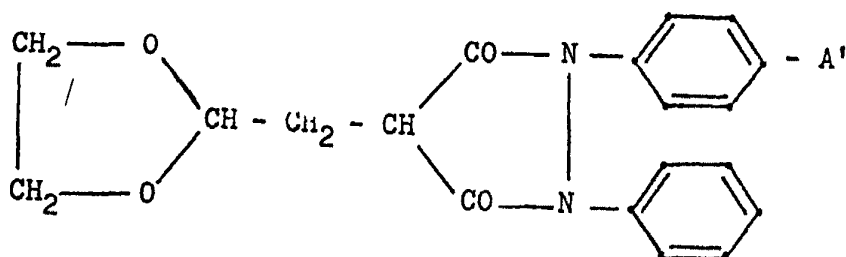
Si en el compuesto de partida A significa un grupo hidroxilo eterificado, este grupo OH protegido durante la reacción tiene que ser liberado a continuación, con el fin de obtener compuestos de la fórmula I con A = OH. Esto puede realizarse, por ejemplo, sometiendo al grupo OH eterificado, por ejemplo transformado en el éter  $\beta$ -metoxietoximetílico (=MEM), después de terminada la reacción del ciclohemiacetal eterificado II con el derivado de trifenilfosforano de la fórmula III, a disociación con ácidos de Lewis débiles (por ejemplo  $TiCl_4$  en diclorometano).

Los compuestos de la fórmula general I, en los que  $R = CH_3$  y  $R' = COOH$ , se obtienen por saponificación alcalina suave de los ésteres correspondientes ( $R = CH_3$ ,  $R' = COOR''$ ).

Los compuestos de la fórmula general II pueden ser obtenidos de modo sencillo por transposición de los

correspondientes acetales cíclicos de la fórmula general

5



10

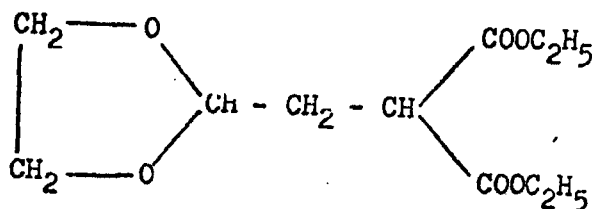
IV

en que A' tiene el significado antes citado. Se puede producir esta transposición, por ejemplo, por simple calentamiento en etanol acuoso.

15

A su vez, los compuestos de la fórmula general IV pueden ser obtenidos por reacción de 2-(2-etilendioxietil)-malonato de dietilo de la fórmula

20



25

V

con hidrazobenceno o con éter para-hidroxihidrazobenceno-  
-  $\beta$  -metoxietoximetílico (=MEM) eterificado, en presencia  
de una solución de sodio en etanol anhidro.

5 El compuesto de la fórmula V puede ser obtenido  
por medidas conocidas de por sí, por ejemplo por condensa-  
ción de bromuro de 2-etilendioxietilo con malonato de die-  
tilo en benceno/dimetilformamida, en presencia de hidruro  
sódico.

10 Los aldehidos de la fórmula IIa pueden ser ob-  
tenidos por descetalización del compuesto de la fórmula  
IV con A' = hidrógeno; lo que puede ser realizado, por  
ejemplo, en diclorometano anhidro con tribromuro de boro.

15 El procedimiento según la invención transcurre  
fácilmente y con altos rendimientos sin cantidades esencia-  
les de productos secundarios, puesto que se logra la in-  
troducción del doble enlace en el lugar previsto y se evi-  
ta la formación de productos disustituídos en el átomo  
de carbono 4 del anillo de pirazolidina.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención,  
pero sin limitarla:

Ejemplo 1

Eter para-hidroxiazobenceno- $\beta$ -metoxietoximetílico (MEM)

25 A una suspensión agitada de 66,14 g (1,516 mo-

les) de hidruro sódico (dispersión al 55 por ciento en aceite mineral) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió gota a gota una solución de para-hidroxiazobenceno (191 g, 0,963 moles) en 810 ml de tetrahidrofurano. Después de 5 15 minutos de agitación se enfrió la solución y después, a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de MEM <sup>\*\*\*</sup> (144 g, 1,156 moles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Luego, a temperatura ambiente, se continuó agitando durante una hora, después se destruyó el 10 hidruro sódico en exceso por adición de agua, y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se recogió en éter y se lavó sucesivamente con agua, con hidróxido sódico al 5 por ciento, y con agua hasta que permaneció neutro. El extracto etéreo se secó y se concentró a presión reducida. 15 De este modo se formó el compuesto del título como aceite rojizo espeso (271,44 g, 98%) que se empleó sin purificación adicional.

<sup>\*\*\*</sup> E.J.Corey, J.L.Gras y P.Ulrich, Tetrahedron Lett., 809 (1976)

#### Ejemplo 2

#### 20 Eter para-hidroxihidrazobenceno-MEM

Una solución de éter para-hidroxiazobenceno-MEM (220 g, 0,768 moles) en 1300 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 2,2 g de Pd/c, a temperatura ambiente y 25 presión atmosférica. Después de succionarse la cantidad

calculada de hidrógeno, la solución se filtró y se concentró por evaporación hasta que quedaron 220 g (99%) de un aceite amarillo espeso, que a causa de su fácil oxidabilidad fué empleado ulteriormente enseguida en la etapa siguiente.

5

### Ejemplo 3

#### 2-(2-etilendioxietil)-malonato de dietilo

A una suspensión agitada de 141,38 g (3,24 moles) de hidruro sódico (dispersión al 55 por ciento en aceite mineral) en dimetilformamida (1300 ml) y benceno (500 ml) se añadió gota a gota malonato de dietilo (471,8 g, 2,94 moles). Después de la agitación a temperatura ambiente hasta que hubo terminado el desprendimiento de H<sub>2</sub>, se añadió bromuro de 2-etilendioxietilo <sup>35%</sup> (492 g, 2,94 moles) en 500 ml de benceno, y la solución se agitó durante 16 horas a 80°C. Después, la mezcla se enfrió, se vertió en un exceso de hielo/agua, y el producto se aisló con éter. Después de la evaporación del extracto seco se obtuvo 2-(2-etilendioxietil)-malonato.

10

15

20

Punto de ebullición 105 - 108°C (0,5 mm).

Análisis para

25

C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> :	encontrado %	C	53,42	H	7,42
	calculado%		53,65		7,37

21039

\*\*\* S.M. Gurvich, Zh. Obshch. Khim., 27. 2888 (1957)

Ejemplo 4

5 4-(2-etilendioxietil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirrolidina

Se añadió hidrazobenceno (58,4 g, 0,317 moles) con agitación a una solución de sodio (8,02 g, 0,348 moles) en 480 ml de etanol anhidro y después se añadió gota a gota, en el curso de 2 horas a la temperatura de reflujo, 2-(2-etilendioxietil)-malonato de dietilo (78,05 g, 0,317 moles). La mezcla se calentó a reflujo adicionalmente durante una hora más, el disolvente se eliminó gradualmente mediante concentración por evaporación a sequedad, y el residuo se calentó durante 1 hora a 130 a 140°C bajo presión reducida (15 mm). El producto de reacción se enfrió, se recogió en agua, se lavó con éter y después se filtró con carbón activo. La solución se acidificó con enfriamiento, lo que dió un producto sólido blanco (72,95 g, 68%), que se secó en vacío sobre pentóxido de fósforo y se empleó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10

15

20

Punto de fusión: 150°C

Análisis para

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ : encontrado % C 67,71 H 5,33 N 8,23

25

calculado% 67,44 5,36 8,28

Ejemplo 5

4-(2-etilendioxietil)-1-(para-MEM-oxifenil)-3,5-dioxopirazolidina

5 Eter para-hidroxihidrazobenceno-MEM (137 g, 0,475 moles) en 140 ml de etanol anhidro se añadió con agitación a una solución de sodio (10,92 g, 0,475 moles) en etanol (330 ml), y después se añadió gota a gota, durante 2 horas a temperatura de reflujo, 2-(2-etilendioxietil)-  
10 melonato de dietilo (117 g, 0,475 moles) en 120 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora más, el disolvente se eliminó gradualmente mediante concentración por evaporación a sequedad, y el residuo se calentó durante 1 hora a 130 a 140°C bajo presión reducida. El pro-  
15 ducto de reacción se enfrió, se recogió en agua, se lavó con éter y se filtró sobre carbón activo. La solución se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 por ciento, y el aceite separado se extrajo con acetato de etilo. El extracto seco, que se concentró por evaporación a se-  
20 quedad, dejó un residuo oleoso, que se disolvió en una solución saturada de piperazina en acetona. La sal de piperazina cristalina de 4-(2-etilendioxietil)-1-(para-MEM-oxifenil)-3,5-dioxopirazolidina, que se separó al dejarla en reposo, se filtró y luego se disolvió en agua. Después  
25 de la acidificación con ácido acético glacial el producto

se aisló con éter. Al concentrar por evaporación del extracto seco se formó la pirazolidina deseada como aceite amarillo pálido (105 g, 50%), que era suficientemente pura para ser transformada en 1,2,4,5-tetrahidro-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c]-pirazol-3-ona.

Ejemplo 6

1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c]-pirazol-3-ona

Una solución de 4-(2-etilendioxietil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina (51,36 g, 0,152 moles) en 510 ml de etanol acuoso al 50 por ciento se hirvió a reflujo durante 3 horas. El producto sólido, que se separó por cristalización a partir de la solución aún caliente, se recogió a través de filtros y se secó en vacío. Se obtuvieron 36,66 g (82%) de 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona.

Punto de fusión: 267°C, con descomposición.

Análisis para

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ : encontrado % C 69,18 H 4,75 N 9,63  
calculado % 69,37 4,80 9,52

Ejemplo 7

1,2,4,5-tetrahidro-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3H-5-  
-hidroxi-furo [2,3-c] -pirazol-3-ona

5

Una solución de 4-(2-etilendioxietil)-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3,5-dioxopirazolidina (130 g, 0,294 moles) en 1200 ml de etanol al 75 por ciento se hirvió a reflujo durante 6 horas, y después se concentró a sequedad. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo y dió 66 g (56 %) de 1,2,4,5-tetrahidro-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona como cristales incoloros.

10

Punto de fusión: 203°C con descomposición.

15

Análisis para

$C_{21}H_{22}N_2O_6$ : encontrado % C 62,99 H 5,49 N 6,95  
calculado % 63,31 5,57 7,03

Ejemplo 8

20

4-(2-formilmetil)-1,2-difenil-2,5-dioxopirazolidina

25

A una solución de 4-(2-etilendioxietil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina (2,54 g, 7,5 milimoles) en 400 ml de diclorometano se añade gota a gota, a -70°C con agitación, una solución a base de tribromuro de boro

(18,79 g, 75 milimoles) en 50 ml de diclorometano. A esta temperatura se continuó agitando durante 24 horas. Después se dejó subir la temperatura a la temperatura ambiente y luego se vertió la mezcla en un exceso de hielo/agua.

5

Se separó la capa orgánica y se lavó (con solución de  $\text{NaHCO}_3$ ) hasta que era neutra, se secó (sobre  $\text{Mg SO}_4$ ) y se concentró a sequedad. El residuo viscoso se cristalizó en éter etílico-diclorometano (8:2) y dió 0,7 g (31,7 %) de la pirazolidina deseada como producto sólido incoloro.

10

Punto de fusión: 240-242°C.

Análisis para

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : encontrado % C 69,54 H 4,92 N 9,44

15

calculado % 69,37 4,80 9,52

#### Ejemplo 9

#### 4-(3-metil-2-butenil)-1,2-difenil-2,5-dioxopirazolidina

20

Una solución de yoduro de isopropil-trifenilfosfonio (45,24 g, 0,1 moles) [G. Wittig y D. Wittenberg, Ann., 606, 1 (1957)] en 180 ml de dimetilsulfóxido se añadió gota a gota a una suspensión agitada de metilsulfonilmetida sódica a 20-25°C [R. Greenwald, M. Chaykovsky y E. J. Corey, J. Org. Chem., 28, 1128 (1963)], que se

25

21039

preparó in situ a partir de 4,15 g (0,095 moles) a base de una dispersión al 55 por ciento de hidruro sódico en aceite mineral y 120 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió en porciones 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona (14 g, 0,047 moles). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se calentó durante una hora más a 70°C.

Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en un exceso de agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó (con H<sub>2</sub>O), se secó (sobre MgSO<sub>4</sub>) y después se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en benceno y se adsorbió en una columna de gel de sílice. La elución con acetona al 10 por ciento en benceno dió 8,79 g (58,4 %) de la pirazolidina deseada como producto sólido incoloro.

Punto de fusión: 155, - 157°C.

Análisis para

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: encontrado % C 75,20 H 6,23 N 8,64  
calculado % 74,98 6,29 8,74

Ejemplo 10

4-(2-propenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina

Este compuesto se preparó de modo similar al descrito en el ejemplo 9, partiendo de 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona (5,88 g, 0,02 moles) y yoduro de metiltrifenilfosfonio [C.H. Collins y G.S. Hammond, J. Org. Chem., 25 1434 (1960)] (17,78 g, 0,044 moles) y empleando metilsulfinilmetida sódica (0,04 moles) en dimetilsulfóxido (preparada como se ha descrito anteriormente). El compuesto del título se obtuvo por cromatografía en columna en gel de sílice (10% de acetona en benceno) como producto sólido incoloro (64,5%). Punto de fusión: 133-135°C (etanol EtOH 95%).

Análisis para

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ : encontrado % C 74,12 H 5,63 N 9,37  
calculado % 73,95 5,52 9,58

#### Ejemplo 11

#### (E,Z)-4-(2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina

Este compuesto se preparó como se ha descrito en el ejemplo 9, partiendo de 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona (5,88 g, 0,02 moles) y bromuro de etiltrifenilfosfonio (16,33 g, 0,044 moles) [G. Wittig y D. Wittenberg, Ann., 606, 1 (1957)], empleándose metilsulfinilmetida sódica (0,04 moles) en dimetilsulfóxido, que había sido preparada como se ha descrito anteriormente. El compuesto se obtuvo por cromatogra-

21039

fía en columna en gel de sílice (10% de acetona en benceno) como mezcla de las formas E y Z, en la que predominaba el isómero Z (60%). Punto de fusión: 167°C (etanol EtOH/agua 1:1). Punto de fusión de la bibliografía 128°C para el compuesto que se obtuvo por el camino habitual por malonato-hidrazobenceno.

Análisis para

$C_{19}H_{18}N_2O_2$ : encontrado %	C	74,32	H	5,87	N	9,22
calculado %		74,49		5,92		9,15

Ejemplo 12

(E,Z)-4-(3-fenil-2-propenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina

Este compuesto se preparó como se ha descrito en el ejemplo 9, habiéndose partido de 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c] pirazol-3-ona (5,88 g, 0,02 moles) y cloruro de benciltrifenilfosfonio (17,11 g, 0,044 moles) [G. Wittig y M. Schöllkopf, Chem. Berg., 87, 1318 (1954)], y habiéndose empleado metilsulfinilmetida sódica (0,04 moles) en dimetilsulfóxido, que se preparó como se ha descrito anteriormente. El compuesto se obtuvo como material bruto en un rendimiento de 64 por ciento. Las formas Z y E pudieron ser separadas por cromatografía en columna en gel de sílice (10% de acetona en benceno). Isómero (Z): punto de fusión: 124°C (etanol = EtOH 95%)

Análisis para

$C_{24}H_{20}N_2O_2$ : encontrado % C 78,29 H 5,31 N 7,48  
calculado % 78,23 5,47 7,60

Isómero (E): punto de fusión 133°C (etanol = EtOH 95%)

5  $C_{24}H_{20}N_2O_2$ : encontrado % C 78,42 H 5,54 N 7,46  
calculado % 78,23 5,47 7,60

Ejemplo 13

10 (E,Z)-4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazi-  
olidina

Una mezcla de  $\alpha$ -carbetoxietiliden-trifenilfosforano<sup>III</sup> (63,53 g, 0,175 moles) y 1,2,4,5-tetrahidro-1,2-difenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c]pirazol-3-ona (26 g, 0,088 moles) en 400 ml de dimetilsulfóxido anhidro se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se calentó durante una hora más a 60°C. Después de que la mezcla de reacción hubo sido agitada durante 15 horas a temperatura ambiente, se vertió en un exceso de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se extrajo 15 varias veces con una solución acuosa al 5 por ciento de piperazina. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron a pH 8 con ácido clorhídrico al 10 por ciento, y la sustancia sólida cerosa, que se separó, se aisló, por filtración y se desechó. La solución filtrada se trató con 20 carbón activo, después se acidificó a pH 5,5 y se extrajo 25

con acetato de etilo. Después de la evaporación del extracto seco se obtuvo la mezcla bruta de isómeros (E) y (Z) de 4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxipirazolidina como aceite espeso, pardo, que se disolvió en acetona y se purificó a través de su sal de 2-amino-2-tiazolina. El tratamiento de esta sal, como se describe en el ejemplo 5, proporcionó, después de extracción con acetato de etilo y evaporación del extracto seco, 19,5 g de una mezcla oleosa de la pirazolidina deseada, en la que predominaba la forma (E). Esta mezcla se disolvió en benceno y se adsorbió en una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 10% en benceno dió 1,36 g (4 %) de la forma (Z) como producto sólido incoloro.

Punto de fusión: 151°C.

Análisis para

$C_{22}H_{22}N_2O_4$	encontrado %	C 69,59	H 5,97	N 17,02
	calculado %	69,82	5,86	16,91

---

~~xx~~ O. Isler, Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957)

La elución posterior con el mismo agente dió una fracción intermedia, que consistía en una mezcla de los 2 isómeros, y luego una fracción de 14 g (42 %) de la forma (E) como producto sólido incoloro, que se recristalizó en ciclohexano.

Punto de fusión: 93°C

Análisis para

$C_{22}H_{22}N_2O_4$ : encontrado % C 69,87 H 5,81 N 16,80  
calculado % 69,82 5,86 16,91

5

Ejemplo 14

(E,Z)-4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina

10

Este compuesto se preparó como se ha descrito en el ejemplo 13, habiéndose partido de  $\alpha$ -carbetoxi-etilidentrifenilfosforano (1,46 g, 4 milimoles) y 4-(2-formilmetil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina (0,59 g, 2 milimoles) en 12 ml de dimetilsulfóxido, obteniéndose 0,24 g (31,7 %) del compuesto del título.

15

Los datos fisico-químicos y analíticos y también la proporción de isómeros E/Z fueron casi idénticos a los datos obtenidos en el ejemplo precedente.

20

Ejemplo 15

(E,Z)-4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3,5-dioxopirazolidina

25

Una mezcla de  $\alpha$ -carbetoxi-etilidentrifenilfosforano (14,49 g, 0,04 moles) y 1,2,4,5-tetrahidro-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3H-5-hidroxi-furo [2,3-c]-pirazol-3-ona (15,96 g, 0,04 moles) en 90 ml de dimetilsulfóxido anhidro se hizo reaccionar como se ha descrito en el ejem-

5 plo 13. Después, la mezcla de reacción se vertió en un exceso de agua, se extrajo con acetato de etilo, y se extrajo una vez más con solución acuosa al 5 por ciento de piperazina. Después de acidificación de la fase acuosa a pH 6, el producto se aisló con éter, y después de concentración por evaporación del extracto seco, dió 10,2 g de una mezcla oleosa de la pirazolidina deseada, en la que predominaba la forma (E). La mezcla se disolvió en benceno y se adsorbió en una columna de gel de sílice. La elución con diclorometano dió 0,58 g (3 %) de la forma (Z) como aceite amarillo. La elución posterior dió, después de una fracción que consistía en una mezcla de los 2 isómeros, una fracción de 6,05 g (31 %) del isómero (E) como aceite amarillo.

15

Ejemplo 16(E)-4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1-(para-hidroxifenil)-2-fenil-3,5-dioxopirazolidina

20 A una solución agitada de tetracloruro de titanio (77,26 g, 0,407 moles) en 750 ml de diclorometano se añadió gota a gota a 0°C una solución de (E)-4-(3-carbetoxi-2-butenil)-1-(para-MEM-oxifenil)-2-fenil-3,5-dioxopirazolidina, preparada como en el ejemplo 15, (39,3 g, 0,081 moles) en 400 ml de diclorometano. Se continuó agitando durante una hora y la mezcla se vertió en un exceso

25

de hielo/agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró por evaporación, y dió un residuo oleoso que se disolvió en diclorometano y se adsorbió en una columna de gel de sílice. La elución en metanol al 10% en diclorometano dió 25,4 g (79 %) del compuesto del título como producto sólido incoloro. Punto de fusión: 70 a 74°C.

Análisis para

$C_{22}H_{22}N_2O_5$  : encontrado % C 66,84 H 5,51 N 6,92  
 calculado % 66,99 5,62 7,10

Ejemplo 17

(E)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina

Una solución de (E)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, preparada como se ha descrito en el ejemplo 13, (2,25 g, 5,28 moles) en 10 ml de hidróxido sódico al 10 por ciento, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se acidificó con ácido clorhídrico al 10 por ciento. El producto precipitado se aisló con diclorometano, y después de la evaporación del extracto seco dió un residuo gomoso que se cristalizó en éter etílico (1,05 g, 56,75%). Punto de fusión: 141°C.

Análisis para

$C_{20}H_{18}N_2O_4$  : encontrado % C 68,28 H 5,19 N 7,97  
 calculado % 68,56 5,18 8,00

Ejemplo 18

5 (Z)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazo-  
lidina

Este compuesto se preparó como se ha descrito en el ejemplo 17, a saber por hidrólisis de (Z)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, preparada como en el ejemplo 13, (1 g, 2,6 milimoles) con hidróxido sódico al 10 por ciento (20 ml). Después del tratamiento habitual, el compuesto se cristalizó en éter etílico y esto dió 0,6 g (61 %) de la pirazolidina deseada como cristales incoloros. Punto de fusión: 65°C.

15

Análisis para

$C_{20}H_{18}N_2O_4$  : encontrado % C 68,37 H 5,28 N 7,88  
 calculado % 68,56 5,28 7,88

20

Ejemplo 19

(E)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1-(para-hidroxifenil)-2-fenil-  
3,5-dioxopirazolidina

25

Este compuesto se preparó de modo similar por hidrólisis de (E)-4-(3-carboxi-2-butenil)-1-(para-hidroxifenil)-2-fenil-3,5-dioxopirazolidina, que se preparó

5 como se ha descrito en el ejemplo 16, (10 g, 25 milimoles) con hidróxido sódico al 10 por ciento (200 ml). El compuesto obtenido se recristalizó en acetonitrilo. Esto dió 2,15 g (23,2%) del compuesto del título como cristales incoloros.

Punto de fusión: 170°C.

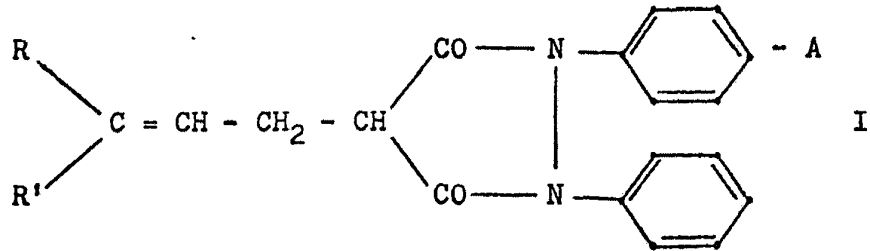
Análisis para

$C_{20}H_{18}N_2O_5$	:	encontrado %	C	65,30	H	5,01	N	7,61
		calculado %		65,56		4,95		7,66

## REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas sustituidas de la fórmula general

5

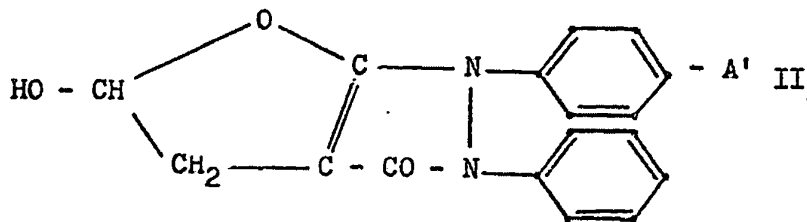


10

en que R y R', que son iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo fenilo o el radical  $-\text{COOR}''$  (en el que R'' significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior) y A significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

15

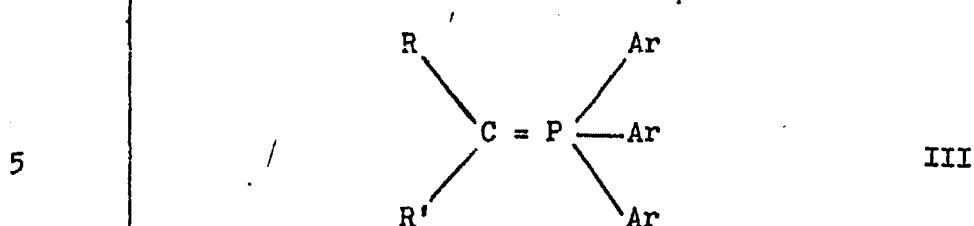
20



25

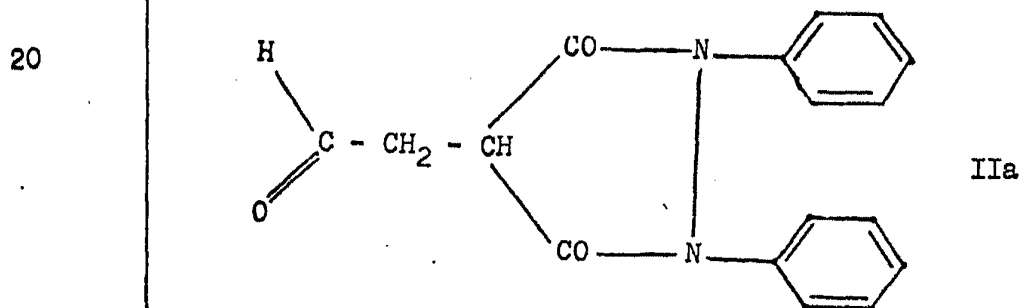
en que A' significa hidrógeno o un grupo hidroxilo eteri-

ficado, de preferencia el grupo  $\beta$ -metoxietoximetoxi, con compuestos de la fórmula general



en que R y R' tienen los significados antes citados y Ar significa un grupo fenilo (eventualmente sustituido con un radical inerte, tal como metilo, metoxi o fenilo), y eventualmente, con el fin de obtener compuestos de la fórmula general I en los que A = OH, el grupo éter se desdobla mediante ácidos de Lewis débiles.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en lugar del ciclohemiacetal de la fórmula general II, se emplean los aldehidos libres en que aquél se basa, de la fórmula general



25



-adecuado.

8a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, caracterizado porque como disolvente se emplea diclorometano anhidro.

5 9a.- Procedimiento para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidinas sustituidas.

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

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

Madrid, 12.NOV.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

