



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46857

Kl. 12 p, 8/01
Kl. internat. C 07 d

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych 4-podstawionych 1,2-dwuarylo-3,5-dwuketopirazolidyn

Patent trwa od dnia 18 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 24 lutego 1960 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketopirazolidyn o wzorze 1, o wartościowych właściwościach farmakologicznych oraz ich soli z nieorganicznymi i organicznymi zasadami.

We wzorze 1 R_1 oznacza resztę alkilową o najwyżej 3 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, resztę alkilową lub alkoksyłową o najwyżej 4 atomach węgla lub resztę alkilosulfonyłową o najwyżej 3 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę hydroksylową, a R_3 oznacza resztę węglowodorową o najwyżej 10 atomach węgla, której łańcuch 1 (lub) ewentualny pierścień może być przerywany przez O, S, SO lub SO_2 i przy atomie węgla o kilku wiązaniach może być podstawiony atom chlorowca.

Nowe związki, o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez kondensację dwuestru kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 2, w którym R_3' ,

ma znaczenie podane dla R_3 , z wyjątkiem reszty przerywanej przez SO i SO_2 , a X oznacza resztę węglowodorową o najwyżej 8 atomach węgla, zwłaszcza niższą resztę alkilową, w obecności alkalicznego środka kondensującego z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3, w którym R_2' , ma znaczenie podane dla R_2 z wyjątkiem grupy hydroksylowej lub reszty aralkoksyłowej lub reszty α -alkoksyalkilowej, w której grupa alkoksyłowa z grupą alkilową mogą tworzyć ze sobą pierścień, a jeden z symboli Y_1 i Y_2 oznacza wodór, a drugi — wodór lub łatwo odszczepialną resztę acylową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub pochodną kwasu malonowego o wzorze ogólnym 4, w którym Z oznacza chlor, brom lub resztę acetoksyłową, a R_3 ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję w obecności środka wiążącego kwas z pochodną hydrazobenzenu o wzorze

ogólnym 5, w którym R_2' oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu R_2 z wyjątkiem grupy hydroksylowej lub resztę acyloksylową lub resztę α -alkoksyalkilową, w której grupa alkoksylowa i alkilowa mogą wiązać się ze sobą w pierścień lub resztę aralkoksylową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub wreszcie pochodną estru kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 6, w którym R'_3 , X i Z mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas wprowadza się w reakcję z pochodną hydrazobenzenu o wzorze 3 i bezpośredni produkt reakcji traktuje alkalicznym środkiem kondensującym. Otrzymany jedną z trzech odmian sposobu produkt reakcji, w którym R'_2 ewentualnie R''_2 podstawiony jest jedną z wymienionych dla R_2 reszt, hydrolizuje się ewentualnie hydrogenolizuje się do związku o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie przed albo po tym, związek o reszcie R'_3 przerwanej przez S utlenia się do związku o reszcie R_3 przerwanej przez SO lub SO_2 .

Według następnej odmiany sposobu otrzymuje się związki, o wzorze ogólnym 1 przez reakcję kwasu malonowego o wzorze ogólnym 7, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, w obecności N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 i R''_2 mają podane wyżej znaczenie. Produkt reakcji, w którym R''_2 jest podstawiony przez jedną z wymienionych reszt R_2 , hydrolizuje się ewentualnie hydrogenolizuje do związku o wzorze ogólnym 1.

Trzecia odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na utlenianiu związku o wzorze ogólnym 9, w którym R''_2 odpowiada reszcie alkilomerkapto lub reszcie odpowiadającej znaczeniu R_2 , a R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. O ile R_3 w produkcie wyjściowym posiada S lub SO, to grupy te jednocześnie utlenia się do SO_2 .

Wreszcie otrzymuje się związki, o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 jest różny od wodoru i nie zawiera siarki przez kondensację związku o wzorze ogólnym 1a, w którym R_1 i R''_2 mają wyżej podane znaczenie i który otrzymuje się jednym z wyżej wymienionych sposobów ze związkiem keto o wzorze ogólnym 10, w którym R''_3 oznacza podwójną dwuwartościową resztę węglowodorową, która w łańcuchu i (albo) w ewentualnym pierścieniu jest przerwana przez O i przy atomach węgla o wielu wiązaniach może być podstawiona atomami chlorowca. Otrzymany związek o wzorze ogólnym 11 przeprowadza się przez redukcję i ewentualnie

w zależności od znaczenia R''_2 przez hydrolizę lub hydrogenolizę w związek, o wzorze 1.

W razie życzenia przeprowadza się związki, o wzorze ogólnym 1, otrzymane jednym z opisanych sposobów, w ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami.

W związkach o wzorze ogólnym 1 oraz w odpowiednich produktach pośrednich R_1 może być podstawione np. przez resztę metylową, etylową lub winylową. R_2 może być podstawiony np. przez wodór, resztę metylosulfonylową, etylosulfonylową lub winylosulfonylową, resztę metylową, etylową, izopropylową, izobutyłową, lub III-rzęd. butylową, metoksyłową, etoksyłową lub n-propoksyłową lub chlor, brom albo fluor. R_3 może być podstawiony np. przez resztę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową, n-amyłową, izoamyłową, n-heksylową, n-heptyłową, n-oktyłową, n-decylową, krotylową, 3-chlorokrotylową, metyloalilową, cyklopentylową, cykloheksylową, 2,5-endo-metyleno-1-cykloheksylową, 2,5-endo-metyleno-cykloheksylometylową, cykloheptenylową, fenylową, p-chlorofenylową, p-metoksyfenylową, 3,4-dwumetylofenylową, benzylową, p-chlorobenzylową, 3,4-dwumetoksybenzylową, 3,4-metyleno-dwuoksybenzylową, β -fenyloetylową, γ -fenylopropylową, β -metoksyetylową, β -etoksyetylową, β -n-butoksyetylową, β -fenoksyetylową, γ -metylotio-propylową, β -izopropylotioetylową, β -fenylotioetylową, β -(4-chlorofenylo)-etylową, β -(3,4-dwumetylofenylo)-etylową, β -(4-metoksyfenylo)-etylową, β -fenylosulfinyloetylową lub β -fenylosulfonyloetylową lub wodór.

We wzorze produktów wyjściowych X oznacza przede wszystkim resztę etylową lub metylową dalej np. resztę n-butyłową, cykloheksylową, fenylową lub benzylową. O ile obydwa symbole Y_1 i Y_2 nie oznaczają wodoru, to korzystnie jeden z nich jest podstawiony przez resztę acylową. W odniesieniu do jej położenia jednorodne produkty wyjściowe nie są bezwzględnie wymagane. W przypadku gdy we wzorze ogólnym 3 R'_2 nie jest zgodny z R_2 oznacza on przede wszystkim resztę benzylksylową lub tetrahydropiranyłową, jednakże jako reszty R'_2 wchodzi w grę takie, które z atomem tlenu dają otwarte ugrupowanie acetalowe, jak np. reszta metoksymetylową, α -metoksyetylową i α -etoksyetylową.

We wzorze ogólnym 5, o ile R''_2 nie jest taki sam jak R_2 , to oznacza przede wszystkim resztę

acetylową lub resztę podaną jako jednego z przedstawicieli R'_2 .

Kondensacja dwuestru kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 2 z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3 zachodzi korzystnie w organicznym rozpuszczalniku, jak benzen, toluen, ksylen, butanol lub eter dwubutyłowy, w podwyższonych temperaturach np. 80 — 160°C, przy czym uwalniany alkohol ewentualnie na bieżąco oddestylowuje się. Jako alkaliczne środki kondensujące odpowiednie są do tej reakcji takie, które zdolne są zastąpić atomem metalu ruchliwy atom wodoru, np. metale alkaliczne lub ich alkoholany amidki, wodorki i związki metaloorganiczne jak sól, potas, lit, alkoholan sodowy i potasowy, amidek sodowy, litowy, wodorek sodowy i litowy, fenylolit i metynolit.

Jako środki wiążące kwas w reakcji pochodnych kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 4 z pochodnymi hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 5 odpowiednie są przede wszystkim III-rzędowe zasady organiczne, jak pirydyna, dwumetyloanilina, trójetyloamina lub trójbutyloamina w obecności lub nieobecności dodatkowego organicznego rozpuszczalnika, jak chloroform, eter dwuetyłowy lub eter dwuizopropylowy. Zamknięcie pierścienia następuje w tym przypadku zwłaszcza w zakresie temperatur od pokojowej do około 100°C.

Zamiast prowadzenia kondensacji w obecności środka wiążącego kwas, można stosować takie środki, które odpowiednie są do zastąpienia stojącego przy N atomu wodoru w pochodnych hydrazobenzenu przez atom metalu, jak np. metylolit lub bromek magnezowo-etyłowy, również bezpośrednio przed kondensacją można wprowadzić w reakcję z pochodnymi hydrazobenzenu i na utworzone związki N,N' -dwulitowe lub związki N,N' -bis bromku magnezowego działać pochodną kwasu malonowego.

Hydrogenoliza produktów kondensacji, zawierających resztę aryloksylową R'_2 lub R''_2 zachodzi np. w obecności węgla palladowego już w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Do hydrolizy produktów kondensacji z resztą acetalową R'_2 lub R''_2 odpowiedni jest np. rozcieńczony kwas solny w metanolu, stosowany w zakresie temperatur od umiarkowanej do temperatury wrzenia, a do hydrolizy związków z resztą acylową np. resztą acetoksylową R''_2 np. rozcieńczony ług sodowy przy podobnym zakresie temperatury.

Zamknięcie pierścienia między kwasem malonowym, o wzorze ogólnym 7 i pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 8 przebiega pod

działaniem np. N,N' -dwucykloheksylokarbodwumidu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, przede wszystkim o odpowiednich właściwościach jako rozpuszczalnik dla produktu wyjściowego i produktu reakcji, ale nie rozpuszczający N,N' -dwucykloheksylomocznika, jak np. dioksen, już w temperaturze pokojowej.

Jako środek utleniający związki alkilotio, o wzorze ogólnym 9 do odpowiednich związków alkilosulfonowych o wzorze ogólnym 1 odpowiedni jest zwłaszcza nadtlenek wodoru w rozpuszczalniku takim jak kwas octowy lodowaty, w temperaturze 40 — 100°C.

W tych samych warunkach także związki z resztą R_3 przerywaną przez S utleniają się do związków z resztą R_3 przerywaną przez SO_2 . podczas gdy utlenianie S do SO za pomocą tego samego środka utleniającego zachodzi w temperaturze pokojowej.

Kondensacja związków o wzorze ogólnym 1a ze związkami keto o wzorze ogólnym 10 może nastąpić np. przez ogrzewanie składników do wrzenia w kwasie octowym lodowatym, a redukcja otrzymanych związków, o wzorze ogólnym 11 np. za pomocą wodoru w obecności węgla palladowego w temperaturze 20 — 60°C pod ciśnieniem atmosferycznym w metanolu lub etanolu.

Liczne produkty wyjściowe o wzorach ogólnych 2, 4, 6 i 7 są już znane, a inne można wytwarzać w sposób analogiczny. Pochodne hydrazobenzenu, o wzorach ogólnych 3 i 5 otrzymuje się z odpowiednich pochodnych azobenzenu np. przez redukcję cynkiem i wodno-alkoholowym ługiem sodowym. Pochodne azobenzenu z takimi samymi podstawnikami w obu pierścieniach wytwarza się np. przez redukcję alkilosulfonilnitrobenzenu, a pochodne azobenzenu o różnie podstawionych pierścieniach np. przez kondensację aniliny z nitrobenzenem, przy czym co najmniej jeden ze składników reakcji posiada resztę alkilosulfonilową lub alkenylosulfonilową. Otrzymuje się również produkty wyjściowe o wzorach ogólnych 3 i 5 np. przez sprzęganie haloidków alkilosulfonilobenzenu-dwuazeniowych z fenolem, przekształcenie otrzymanego alkilosulfonilohydroksyazobenzenu w jego eter benzylowy, pochodną O -acetylową lub O -tetrahydropiranylową i redukcję do odpowiednich pochodnych hydrazobenzenu. Pochodne O -acetylowe muszą być redukowane w możliwie obojętnych warunkach np. w odpowiednim rozpuszczalniku umieszcza się pochodną O -acetylową i pył cynkowy i mieszając powoli wkrapla kwas octowy lodowaty aż do od-

barwienia roztworu i natychmiast odsącza cynk.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z wodorotlenkami metali alkalicznych dość łatwo rozpuszczalne i łatwo rozpuszczalne jednozasadowe sole. Roztwory ich można wytwarzać wprost przez rozpuszczenie nowych związków w obliczonych ilościach ługów alkalicznych, to znaczy w roztworach wodorotlenku litowego, sodowego lub potasowego. Większość nowych związków rozpuszcza się także w roztworach dwuwęglanów alkalicznych.

4-podstawione 1,2-dwuarylo-3,5-dwuketopirazolidyny, o wzorze 1 lub ich formy tautomeryczne i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi zasadami posiadają wartościowe działanie przeciwzapalne, znieczulające i przeciwdziałające gromadzeniu się kwasu moczowego we krwi, przy bardzo małej toksyczności. Są one odpowiednie np. do traktowania chorób reumatycznych oraz artretyzmu, przy czym stosuje się je doustnie lub do odbytnicy lub w postaci roztworów ich soli poza jelitowo np. domięśniowo lub dożylnie.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki ewentualnie ich sole alkaliczne lub sole z organicznymi zasadami, jak np. dwumetylaminoetanolem, dwuetylaminoetanolem lub piperazyną mogą w połączeniu z odpowiednimi farmaceutycznymi nośnikami tworzyć leki. Wyżej wymienione roztwory soli alkalicznych nowych związków wykazują reakcję obojętną do słabo alkalicznej i nadają się wskutek tego dobrze do iniekcji. Leki mogą mieć postać kapsulek, proszków, tabletek i inne formy nadające się do stosowania doustnie. Można je np. wytwarzać przez zmieszanie substancji czynnej, to znaczy podstawionej 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketopirazolidyny z farmaceutycznym nośnikiem jak skrobia, cukier mlekowy, kwas stearynowy, talk, stearynian magnezowy itd. Mogą być również z nawpół stałymi substancjami o odpowiednim zakresie temperatur topnienia np. masło kakaowe przerabiane na czopki.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek. Części oznaczają części wagowe, które mają się do objętościowych jak q do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do roztworu z 6 części sodu w 100 częściach objętościowych absolutnego etanolu dodaje się w atmosferze azotu 60 części estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego i 66 części p-metylosulfonylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 179°). Następnie dodaje

się 350 części objętościowych absolutnego ksylenu i oddestylowuje alkohol w temperaturze łaźni 130 — 140° w słabym strumieniu azotu w ciągu 12 godzin. Oziębioną do temperatury 5° pozostałość miesza się z 250 częściami objętościowymi wody i 200 częściami objętościowymi eteru. Wodną warstwę ekstrahuje się znowu eterem, po czym nastawia kwasem solnym na odczyn kwaśny wobec kongo. Wytrącone kryształy przekrystalizowuje się w etanolu. Otrzymana 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyna topnieje w temperaturze 164°. Analogicznie otrzymuje się z estrem dwuetylowym kwasu p-chlorofenylomalonowego, 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-(p-chlorofenylo)-pirazolidynę i z estrem dwuetylowym kwasu furfurylomalonowego 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-furfurylopirazolidynę, oraz z m,m'-bis-metylosulfonylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 198°) 1,2-bis-(m-metylosulfonylofenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 145° (z etanolu).

Przykład II. Do zawiesiny 12 części p,p'-bis-metylosulfonylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 195°) w 150 częściach objętościowych absolutnego benzenu i 7 częściach pirydyny w temperaturze 0—5° wkrapla się roztwór 6,9 części dwuchorku kwasu n-butylomalonowego w 10 częściach objętościowych absolutnego benzenu. Temperatura w ciągu 2 godzin podnosi się do 80° i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu 4 godzin. Wytrząsa się w temperaturze pokojowej dwukrotnie z 2n kwasem solnym po czym kilka razy ekstrahuje rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodowego. Wyciąg zakwasza się wobec czerwieni kongo i wytrącone kryształy przekrystalizowuje w etanolu, 1,2-bis-(p-metylosulfonylofenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyna topnieje w temperaturze 222°.

Analogicznie otrzymuje się także związki opisane w przykładzie I. Również w analogiczny sposób otrzymuje się z m-metylosulfonylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 134°) 1-(m-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 98° (z alkoholu), z p-metylosulfonylo-p'-metylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 147°) 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(p-tolilo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 128° (z alkoholu), z p-metylosulfonylo-m'-metylohydrazobenzenu (temperatura topnienia 114°) 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(m-to-

lilo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę o temperaturze topnienia 160° (z alkoholu), t p-metylosulfonylo-p'-metoksyhydrazobenzenu 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(p-amizylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, a z p-metylosulfonylo-p'-chlorohydrazobenzenu 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(p-chlorofenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę. Według tego samego sposobu otrzymuje się z p-metylosulfonylohydrazobenzenu i dwuchloru kwasu fenylotioetylmalonowego (wytworzonego z kwasu fenylotioetylmalonowego nadmiarem chloru tionylu, w temperaturze 50° i oddestylowaniu chloru tionylu w próżni) 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-fenylotioetylpirazolidynę, o temperaturze topnienia 123° (z etanolu i octanu etylu).

Przykład III. 13,1 części p-metylosulfonylohydrazobenzenu i 5,2 części kwasu malonowego rozpuszcza się w 250 częściach objętościowych absolutnego dioksanu. 21,6 części N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu dodaje się i całość pozostawia na 12 godzin. Wytrącony krystaliczny dwucykloheksylomocznik odciąga się i przesącz przy 11 Torr odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w ciepłym octanie etylu i pozostawia. Wydzielają się kryształy 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketopirazolidyny, o temperaturze topnienia 224°.

Przykład IV. Z p-metylosulfonylo-p'-benzyloksyhydrazobenzenu (temperatura topnienia 176°) i dwuchloru kwasu butylmalonowego otrzymuje się sposobem z przykładu II 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(p-benzylotioetyl)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 184° (z etanolu). 79 części tego produktu rozpuszcza się w 1000 częściach objętościowych dioksanu i w obecności 10 części około 5%-owego węgla palladowego w temperaturze pokojowej uwodornia, pod ciśnieniem atmosferycznym. Po 16 godzinach wyliczona ilość wodoru zostaje pobrana. Katalizator odsącza się i przesącz odparowuje przy 11 Torr. Pozostałość rozdziela się między octan etylu i rozcieńczony roztwór węglanu sodowego. Ten ostatni nastawia się na odczyn kwaśny wobec kongo i wytrącone kryształy przekształcają w izopropanolu. 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-(p-hydroksyfenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyna topnieje w temperaturze 155°.

Przykład V. 1,65 części 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketopirazolidyny ogrzewając w 42 częściach objętościowych rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i roztwór po dodaniu 0,51 części objętościowych

wych benzaldehydu ogrzewa 1 godzinę w temperaturze 95—100°. Po oziębieniu pomarańczowo-czerwony roztwór uwodornia się w obecności 5%-owego węgla palladowego w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Zabarwienie po pobraniu wyliczonej ilości wodoru, przechodzi w jasno żółte. Katalizator odsącza się i przesącz odparowuje możliwie najdalej przy 11 Torr. Pozostałość krystalizuje się w alkoholu przy czym otrzymuje się 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-benzylpirazolidynę w postaci żółtawego oleju.

Przykład VI. 4 części 1,2-bis-(o-metylotiofenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyny rozpuszcza się w 80 częściach objętościowych lodowatego kwasu octowego i zadaje 4,1 częściami 30%-owego wodnego roztworu nadlenku wodoru. Temperatura podnosi się w ciągu 4 godzin do 70° i utrzymuje ją aż do zużycia czynnika utleniającego (około 2 godzin). Mieszaniny przy 11 Torr możliwie najbardziej zagęszcza się i pozostałość rozdziela między octan etylu i rozcieńczony roztwór dwuwęglanu sodowego. Organiczną warstwę ekstrahuje się znowu rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego. Przez zakwaszenie wyciągu wobec błękitu kongo otrzymuje się kryształy, które przekształcają się w octanie etylu. Otrzymuje 1,2-bis-(o-metylosulfonylofenylo)-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 189°.

Analogicznie utlenia się 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-(β-fenylotioetyl)-pirazolidynę jednym równoważnikiem perhydrolu w temperaturze 25° do 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-(β-fenylotioetyl)-pirazolidyny, a dwoma równoważnikami perhydrolu w temperaturze 70° do 1-(p-metylosulfonylofenylo)-2-fenylo-3,5-dwuketo-4-(β-fenylotioetyl)-pirazolidyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 4-podstawionych 1,2-dwuarylo-3,5-dwuketopirazolidyn lub ich form tautomerycznych, o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza resztę alkilową, o najwyżej 3 atomach węgla, R₂ oznacza wodór, resztę alkilową lub alkoksylową, o najwyżej 4 atomach węgla lub resztę alkilosulfonylową o najwyższej 3 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę hydroksylową, R₃ oznacza wodór lub resztę węglowodorową o najwyżej 10 atomach węgla której łańcuch i (albo) ewentualny pierścień może być

przerwany przez O, S, SO lub SO₂ i atomy węgla o kilku wiązaniach mogą być podstawione przez atomy chlorowca, znamienny tym, że ewentualnie podstawioną pochodną kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 2, w którym R'₃ odpowiada reszcie podanej dla R₃ z wyjątkiem reszt przerywanych przez SO lub SO₂, a X oznacza resztę węglowodorową, o najwyżej 8 atomach węgla zwłaszcza niższą resztę alkilową, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, kondensuje się z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3 w którym R'₃ oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu R₂, z wyjątkiem grupy hydroksylowej lub resztę aralkoksylową lub niższą resztę α-alkoksyalkilową w której grupa alkoksylowa i grupa alkilowa mogą być ze sobą związane w pierścieniu, jeden ze symboli Y₁ i Y₂ oznacza wodór, a drugi wodór lub łatwo odszczepialną resztę acylową, lub pochodną kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 4, w którym Z oznacza chlor, brom lub resztę acetoksyłową, w obecności środka wiążącego kwas wprowadza się w reakcję z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 5, w którym R''₂ oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu R₂ z wyjątkiem grupy hydroksylowej lub grupy acyloksylowej, albo resztę α-alkoksyalkilową, w której grupa alkoksylowa i alkilowa mogą być ze sobą związane w pierścieniu lub resztę aralkoksylową, albo pochodną estru kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 6 w obecności środka wiążącego kwas, wprowadza się w reakcję z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3 i bezpośredni produkt reakcji traktuje alkalicznym środkiem kondensującym, po czym produkt reakcji otrzymany za pomocą jednego z wymienionych sposobu, w którym R'₂ ewentualnie R''₂ podstawiony jest jedną z wymienionych dla R₂ reszt hydrolizuje się lub hydrogenolizuje do związku, o wzorze 1 i ewentualnie przed lub po tym, związek o reszcie R'₃ przerywanej przez S utlenia się do reszty przerywanej przez SO

lub SO₂ i otrzymany związek, o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ewentualnie podstawiony kwas malonowy o wzorze ogólnym 7, w którym R₃ ma znaczenie podane w zastrz. 1 w obecności N,N'-dwupodstawionego karbodwuimidu, zwłaszcza N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu, wprowadza się w reakcję z pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 8, w którym R''₂ i R₁ mają znaczenie podane w zastrz. 1 i produkt reakcji, w którym R''₂ jest podstawiony resztą o znaczeniu podanym dla R₂, hydrolizuje się lub hydrogenolizuje do związku o wzorze ogólnym 1 i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek, o wzorze ogólnym 9, w którym R'''₂ oznacza niższą resztę alkilomerkapto lub resztę odpowiadającą znaczeniu R₂, a R₁ i R₃ mają znaczenie podane w zastrz. 1 utlenia się do związku o wzorze ogólnym 1.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1 znamienna tym, że otrzymany według zastrz. 1 lub 2 związek, o wzorze ogólnym 1a, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie podane w zastrz. 1 kondensuje się ze związkiem o wzorze ogólnym 10 w którym R'''₃ oznacza podwójną dwuwartościową resztę węglowodorową, o najwyżej 10 atomach węgla, której łańcuch i (albo) ewentualny pierścień może być przerywany przez O, a atomy węgla o kilku wiązaniach mogą być podstawione atomami chlorowca i otrzymany związek o wzorze ogólnym 11 przeprowadza się przez redukcję i w razie potrzeby w zależności od znaczenia R''₂ hydrolizuje lub hydrogenolizuje, w związek o wzorze ogólnym 1.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Adwokat Gustaw Lauter

