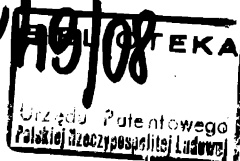


Opublikowano dnia 23 maja 1963 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46858

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 4 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 18 lutego 1960 r. (Szwajcaria).

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

Stwierdzono, że 4-podstawione 1,2-dwuarylo-3,5-dwuketopirazolidyny o wzorze ogólnym 1 w którym R_1 oznacza wodór, niskocząsteczkową resztę alkilową lub alkoksylową lub atom chlorowca, R_2 i R_3 oznaczają wodór, niskocząsteczkową resztę alkilową lub alkoksylową lub atom chlorowca, X oznacza S , SO , lub SO_2 , a $n = 2 - 4$ lub ich postacie tautomeryczne oraz ich sole z nieorganicznymi i organicznymi zasadami posiadają działanie urologiczne, przeciwpalne i znieczulające, przy małej bardzo toksyczności. Są one odpowiednimi środkami w traktowaniu artretyzmu i schorzeń reumatycznych, przy czym stosuje się je doustnie

lub odbytniczo lub w postaci wodnych roztworów ich soli pozajelitowo np. domięśniowo lub dożylnie.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez kondensację dwuestru kwasu malonowego o wzorze ogólnym 2 w którym Y_1 oznacza resztę węglowodorową, zwłaszcza niskocząsteczkową resztę alkilową R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, w obecności alkalicznego środka kondensującego z pochodną hydroksyhydrazobenzenu o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza resztę α -alkoksylalkilową, przy czym grupa alkoksylowa i alkilowa, mogą się ze sobą z wiązać w pierścień, jeden z symboli Z_1 i Z_2 oznacza wodór, a drugi oznacza wodór lub łatwo odszczepialną resztę acylową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie; lub pochodną kwasu malonowego o wzorze ogólnym 4, w którym Y_2 oznacza chlor, brom lub resztę ace-

toksylową, R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas wprowadza się w reakcję z pochodną hydroksyhydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 5, w którym R_5 oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową lub resztę odpowiadającą znaczeniu podanemu lub resztę odpowiadającą znaczeniu podanemu dla R_4 , a R_1 ma wyżej podane znaczenie lub pochodną estru kwasu malonowego, o wzorze 6, w którym R_2 , R_3 , Y_1 i Y_2 i n mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję w obecności środka wiążącego kwas z pochodną hydroksyhydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3 i produkt reakcji traktuje się alkaliznym środkiem kondensującym.

Następnie otrzymany według jednej z trzech poprzednio wymienionych odmian sposobu markaptozwiązek o ogólnym wzorze 7 przekształca się przez hydrolizę i w razie życzenia, zależnie od przewidzianego znaczenia dla X , najpierw lub następnie utlenia do związku o wzorze ogólnym 1 i ten ostatni ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Według dalszej odmiany sposobu otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1 przez kondensację podstawionego kwasu malonowego o wzorze ogólnym 8, w którym X , R_2 i R_3 i n mają wyżej podane znaczenie i związku o wzorze ogólnym 9, w którym R_6 oznacza wodór, łatwo odszczepialną resztę acylową lub resztę α -alkoksyalkilową, w której grupy alkoksylowa i alkilowa także mogą się ze sobą łączyć w pierścien, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, za pomocą N,N' -dwupodstawionego karbodwulfidu, zwłaszcza N,N' -dwucykloheksylokarbodwulfidu i w razie potrzeby w zależności od znaczenia R_6 , bezpośredni produkt reakcji hydrolizuje się do związku, o wzorze ogólnym 1. W tym przypadku także ewentualnie może przed lub po hydrolizie następować utlenianie merkaptogrupy do grupy sulfinylowej lub sulfonylowej, jednakże sposób ten w przeciwieństwie do poprzedniego, przez zamknięcie pierścienia pozwala na otrzymanie wprost związku, o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza SO lub SO_2 .

W powyższych wzorach produktów wyjściowych Y_1 oznacza przede wszystkim resztę etylową lub metylową, a następnie np. resztę n -butylową, cykloheksylową, fenyłową lub benzylową. O ile Z_1 i Z_2 nie oznaczają wodoru, korzystnie gdy jeden z tych symboli oznacza resztę acylową. Jednolite odnośnie do poło-

żenia jej produkty wyjściowe nie są bezwzględnie konieczne. W ogólnym wzorze 3 R_4 oznacza przede wszystkim resztę tetrahydropiranyłową — (2), wchodzą jednakże w rachubę także reszty, które dają razem z atomem tlenu otwarte ugrupowanie acetalowe, jak np. reszta metoksymetylowa, reszta α -metoksyetylowa i reszta α -etoksyetylowa. R_5 we wzorze ogólnym 5 oznacza przede wszystkim resztę acetylową lub jedną z reszt podanych jako przedstawiciel R_4 . To samo dotyczy R_6 w ogólnym wzorze 9, który to symbol może jednak tak samo oznaczać wodór.

W związkach o wzorze ogólnym 1 jak i w odpowiednich produktach pośrednich R_1 może oznaczać np. resztę metylową, etylową, izopropylową, izobutyłową lub III — rzęd. butylową, metoksyłową, etoksyłową lub n -propoksyłową, chlor, brom lub fluor albo wodór. Te same reszty mogą być także przedstawicielami R_2 i R_3 .

Kondensacja dwuustrów kwasu malonowego o wzorze ogólnym 2 z pochodnymi hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 3 zachodzi korzystnie w organicznych rozpuszczalnikach, jak benzen, toluen, ksylen, butanol lub dwubutyloester w podwyższonych temperaturach np. 80 — 160°C, przy czym uwolniony alkohol ewentualnie w sposób ciągły oddestylowuje się. Jako alkaliczne środki kondensujące odpowiednie są do tej reakcji na ogół takie, które są zdolne ruchliwy atom wodoru zastąpić atomem metalu, np. metale alkaliczne lub ich alkoholany, anidy, wodoroki i metaloorganiczne związki, jak sól, potas, lit, alkohol sodowy, alkohol potasowy, amidek sodowy, amidek litowy, wodorek sodowy, wodorek litowy, fenylolit i metylolit.

Jako środki wiążące kwas w reakcji pochodnych kwasu malonowego o wzorze ogólnym 4 z pochodnymi hydrazobenzenowymi, o wzorze ogólnym 5 nadają się zwłaszcza trzeciorzędowe zasady organiczne jak pirydyna, dwumetyloanilina, trojetyloamina lub trójbutyloamina w obecności lub nieobecności dodatkowych organicznych rozpuszczalników lub chloroform, eter dwuetylowy lub dwuizopropylowy. Zamknięcie pierścienia następuje w tym przypadku już w niskich temperaturach np. od 0°C do temperatury pokojowej.

Zamiast prowadzenia kondensacji w obecności środka wiążącego kwas, można stosować takie środki, które są zdolne do zastąpienia atomu wodoru znajdującego się przy N w pochodnych hydrazobenzenu przez atom metalu.

np. metylolit lub bromek etylomagnezowy i które mogą także reagować z pochodnymi hydrazobenzenowymi bezpośrednio przed kondensacją np. do związków N, N'-dwulitowych lub związków bromku N, N'-bis-magnezowego, po czym i na te ostatnie działa się następnie pochodnymi kwasu malonowego, o wzorze ogólnym 4.

Do hydrolizy produktów reakcji, które zawierają resztę R_4 odpowiednimi jest np. rozcieńczony kwas solny w metanolu w umiarkowanej temperaturze, a do hydrolizy związków o reszcie acylowej R_5 np. rozcieńczony ług sodowy w tym samym zakresie temperatur.

Jako środek utleniający zarówno do traktowania związków z chronioną grupą hydroksylową jak i związków z wolną grupą hydroksylową, to znaczy do utleniania przed lub po hydrolizie, odpowiedni jest zwłaszcza nadtlenek wodoru w rozpuszczalniku np. lodowatym kwasie octowym. Utlenianie grupy merkapto do grupy sulfinylowej następuje w temperaturze pokojowej, utlenianie do grupy sulfonylowej w temperaturze około 70 — 100°C.

Pierścień między podstawionym kwasem malonowym o ogólnym wzorze 8 i pochodną hydrazobenzenu, o wzorze ogólnym 9 powstaje pod działaniem np. N, N'-dwucykloheksylokarboduimidu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, przede wszystkim takim który posiada zdolność rozpuszczania produktów wyjściowych i produktu reakcji już w temperaturze pokojowej i nierozpuszczania N, N'-dwucykloheksylomocznika, jak np. dioksan.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można łatwo wytwarzać przez kondensację dwu-estrów kwasu malonowego z ewentualnie podstawionymi haloidkami fenylotioalkilowymi za pomocą metali alkalicznych lub ich alkoholanów. Przez hydrolizę i ewentualnie następnie utlenianie np. za pomocą nadtlenku wodoru w lodowatym kwasie octowym, otrzymuje się podstawione kwasy malonowe, o wzorze ogólnym 8, które o ile w nich X oznacza S, przez traktowanie nieorganicznymi haloidkami kwasów, jak chlorkiem tionylu lub bezwodnikiem octowym i kwasem siarkowym przeprowadza się w produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 4.

Do wytwarzania produktów wyjściowych, o wzorze ogólnym 3 i 5 wychodzi się przede wszystkim nie z wolnych hydroksyhydrazobenzenów lecz przeprowadza się utworzenie zgrupowania acetalowego, ewentualnie zestryfikowanie już w studium azo —. Pochodne aceta-

lowe hydroksyazobenzonów otrzymuje się np. gdy ogrzewa się hydroksyazobenzen w dwuhydropiranie, w obecności ilości śladowych pięciotlenku fosforu lub w obecności ilości śladowych chlorowodoru wprowadza się w reakcję z eterem winylowym lub gdy azobenolan sodowy w obojętnym rozpuszczalniku np. w benzynie wprowadza się w reakcję z chlorometyloalkiloeterem. Redukcję otrzymanej pochodnej acetalowej hydroksyazobenzenu do pochodnej hydroksyhydrazobenzenu celowo prowadzi się obojętną lub alkaliczną, np. za pomocą pyłu cynkowego w alkoholowym ługu sodowym.

Do zestryfikowania hydroksyazobenzonów można stosować zwykle metody acylowania, np. działanie bezwodnikiem kwasu w obecności octanu sodowego lub chlorku kwasu w wodnym wodorotlenku alkalicznym lub w pirydynie. Redukcja acyloksyazobenzenu musi zachodzić w warunkach odczynu obojętnego np. w odpowiednim rozpuszczalniku umieszcza się acyloksyazobenzen i pył cynkowy i w trakcie mieszania wkrapla się powoli lodowaty kwas octowy, aż roztwór stanie się bezbarwny, po czym natychmiast usuwa się cynk. Można ester hydroksyazobenzenu także przez katalityczne uwodornienie przeprowadzić w odpowiednie pochodne hydrazobenzonowe, przy czym należy przerwać reakcję we właściwym czasie po pobraniu 1 mola wodoru, ażeby zapobiec rozszczepieniu hydrazobenzenu w odpowiednie aminy.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 9, w którym R_6 oznacza wodór, można otrzymywać np. przez bezpośrednią redukcję odpowiednich hydroksyazobenzenu jedną z wyżej wymienionych metod, lub przez katalityczne uwodornienie. Dalsze produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 9 są identyczne z produktami wyjściowymi o wzorach ogólnych 3 i 5.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z wodorotlenkami metali alkalicznych dość łatwo i łatwo rozpuszczalne jednozasadowe sole. Roztwory ich można wytwarzać przez rozpuszczenie nowych związków w wyliczonej ilości roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego np. w roztworach wodorotlenku litu, sodu lub potasu. Większość nowych związków rozpuszcza się także w roztworach kwaśnego węgla metalu alkalicznego. Na podstawie tej ostatniej okoliczności jak i porównania z analogicznymi związkami bez fenolowej grupy hydroksylowej, można stwierdzić, że tworzenie jednozasadowej soli zachodzi przy zastąpieniu atomu

wodoru w pierścieniu pirazolidynowym. Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki ewentualnie ich sole metalu alkalicznego lub sole z organicznymi zasadami jak dwumetyloaminoetanol, dwuetyloaminoetanol lub piperazyna można przez połączenie z odpowiednimi farmaceutycznymi substancjami nośnikowymi przeprowadzić w postać przyjętą dla leku. Wyżej opisane roztwory soli metali alkalicznych nowych związków mają odczyn obojętny lub słabo alkaliczny i nadają się wskutek tego dobrze do iniekcji. Leki mogą występować w kapsułkach, w proszkach, tabletkach i w innych postaciach odpowiednich do stosowania doustnego i można je otrzymywać np. przez zmieszanie substancji czynnej, to znaczy nowej podstawionej 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketopirazolidyny z farmaceutycznymi nośnikami, jak skrobia, cukier mlekowy, kwas stearynowy, stearynian magnezowy itd. Można je przerabiać także z nawpół stałymi substancjami i odpowiednim zakresie temperatur topnienia, takimi jak np. masło kakaowe, w czopki.

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

Przykład I. a) 163 części kwasu fenylotioetylomalonowego (temperatura topnienia 154°) dodaje się w temperaturze pokojowej, w trakcie mieszania do 500 ml chlorku tionylu. Mieszaninę zabezpieczoną przed wilgocią ogrzewa się do temperatury 40–50° w ciągu nocy, po czym oddestylowuje nadmiar chlorku tionylu przy 11 Torr i w temperaturze łaźni 50°, aż pozostałość wynosi 182 części wagowe. Dodaje się 384 części objętościowe wolnego od alkoholu chloroformu i wkrapla otrzymany roztwór w temperaturze 0–5° do mieszanej mieszaniny z 165 części p-acetoksyhydrazobenzenu (Helv. 40, 395 (1957)/, 220 części objętościowych suchej pirydyny i 880 części objętościowych absolutnego chloroformu i pozostawia mieszaninę reakcyjną na noc w temperaturze pokojowej. Następnie miesza się z 1000 częściami objętościowymi wody lodowatej i warstwę chloroformową w obecności lodu wytrząsa się dwukrotnie z 500 częściami objętościowymi każdorazowo 1 n kwasu solnego, z 680 częściami objętościowymi 1 n kwaśnego węgla sodowego i czterokrotnie z 680 częściami objętościowymi każdorazowo 1 n węgla sodowego. Połączone wyciągi węgla sodowego w obecności lodu nastawia się mieszając 12-n kwasem solnym na odczyn kwaśny wobec kongo i wydzielony

olej rozpuszcza w 500 częściami objętościowymi octanu etylu. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik w próżni w temperaturze łaźni 40°. Pozostałość krystalizuje się w octanie etylu przy oddaniu eteru naftowego. 1-fenyl-2-(p-acetoksyfenyl)-3,5-dwuketo-4-fenylotioetylopirazolidyna topnieje w temperaturze 118–119°.

b) 67 części powyższego produktu rozpuszcza się w 336 częściami objętościowymi lodowatego kwasu octowego i wkrapla w temperaturze 25° roztwór z 17 części objętościowych 30%-owego roztworu nadtlenku wodoru w 330 częściami objętościowymi kwasu octowego lodowatego i pozostawia całość na około 14 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się możliwie całkowicie przy 11 Torr i w temperaturze łaźni 30–40°. Pozostałość rozpuszcza się w temperaturze 0–5° w 600 częściami objętościowymi wody i ekstrahuje 600 częściami objętościowymi octanu etylu. Warstwę eterową wytrząsa się trzykrotnie z wodą lodową, suszy nad siarczanem sodowym i w temperaturze 30° przy 11 Torr odparowuje. Otrzymanego związku nie krystalizuje się, ponieważ zmydla się go bezpośrednio. Pozostałość rozpuszcza się w 750 częściami objętościowymi 2 n ługu sodowego i 30 minut ogrzewa do temperatury 90–95°. Przesącza się z węglem i nastawia w temperaturze pokojowej po dodaniu 900 części objętościowych octanu etylu 12 n kwasem solnym na odczyn kwaśny na kongo, wytrząsa dwukrotnie z wodą i trzykrotnie z 300 częściami objętościowymi każdorazowo 0,5 n kwaśnego węgla. Te ostatnie wyciągi łączy się razem i w obecności octanu etylu zakwasza wobec czerwieni kongo. Organiczną warstwę suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w temperaturze 300° przy 11 Torr. Pozostałość rozpuszcza się w 2 częściami lodowatego kwasu octowego i zadaje czterema częściami octanu etylu, przy czym wykryszcza 1-fenyl-2-(p-hydroksyfenyl)-3,4-dwuketo-4-fenylsulfinyloetylopirazolidyna o temperaturze topnienia 183°.

W analogiczny sposób otrzymuje się z p-metylo-p'-acetoksyhydrazobenzenu (temperatura topnienia 98°, z metanolu) 1-(p-metylofenyl)-2-(p'-hydroksyfenyl)-3,5-dwuketo-4-fenylsulfinyloetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 108° (z dioksanu); z m-metylo-p'-acetoksyhydrazobenzenu (temperatura topnienia 126°, z metanolu) 1-(m-metylofenyl)-2-(p-hydroksyfenyl)-3,5-dwuketo-4-fenylsulfinyloetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 189° (z metanolu);

z p-chloro-p'-acetoksyhydrazobenzenu (temperatura topnienia 98°, z metanolu) 1-(p-chlorofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfinyloetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 134° (z etanolu) i z m-chloro-p'-acetoksyhydrazobenzenu (temperatura topnienia 107°, z 80%owego metanolu) 1-(m-chlorofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfinyloetylopirazolidynę, która po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 190° z rozkładem.

c) Zamiast najpierw utleniania otrzymanego sposobem z a) związku merkaptu, można go także bezpośrednio hydrolizować. Otrzymuje się z 1-fenilo-2-(p-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyny według opisanego w b/ sposobu hydrolizy 1-fenilo-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 92° (z eteru i eteru naftowego); z 1-(p-metylofenilo)-2-(p'-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyny, (temperatura topnienia 120°; z octanu etylu i eteru naftowego) 1-(p-metylofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 73° (z izopropanolu); z 1-(m-metylofenilo)-2-(p'-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyny (temperatura topnienia 120°, z metanolu) 1-(m-metylofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 119° (z izopropanolu); z 1-(p-chlorofenilo)-2-(p-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyny (temperatura topnienia 122°, z alkoholu) 1-(p-chlorofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 134° (z etanolu); i z 1-(m-chlorofenilo)-2-(p'-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyny, 1-(m-chlorofenilo)-2-(p'-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 57° (z eteru, zawiera 1 cząsteczkę krystalicznego eteru).

Przykład II. 2,56 części kwasu fenylosulfinyloetylomalonowego rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych dioksanu, dodaje 2,7 części p-acetoksyhydrozobenzenu i do przezroczystego roztworu dodaje się naraz 4,5 części dwucykloheksylokarbodwumidu. Całość pozostawia się na 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odciąga się nierozpuszczoną substancję (dwucykloheksylokarbodwumid) i odparowuje przesącz przy 11 Torr. Pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach objętościowych octanu etylu i wytrząsa dwukrotnie z 50 częściami objętościowymi każdorazowo 1 n kwaśnego węgla.

Wyciągi nastawia się na odczyn kwaśny wobec kongo i wytrącony olej rozpuszcza w octanie etylu, roztwór suszy nad siarczanem magnezowym i stęża przy 11 Torr. 1-fenilo-2-(p-acetoksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfinyloetylopirazolidyna jest to olej, który po hydrolizie analogicznie jak w przykładzie I daje 1-fenilo-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfinylopirazolidynę, o temperaturze topnienia 183°.

Ten sposób postępowania jest szczególnie odpowiedni do kondensacji optycznie czynnego kwasu fenylosulfonyloetylomalonowego.

Przykład III. 5,6 części p-(tetrahydropiranylo-(2)-oksy)-azobenzenu (temperatura topnienia 81°) rozpuszcza się w temperaturze 70° w 564 częściach objętościowych benzenu i wprowadza na spód 200 części objętościowych 4 n ługu sodowego.

Podczas mieszania w atmosferze azotu dodaje się stopniowo 40 części pyłu cynkowego i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się jeszcze 5 godzin w temperaturze 70°, przy czym roztwór odbarwia się. Oddziela się w atmosferze azotu warstwę benzenową, suszy nad siarczanem sodowym; oddestylowuje około 200 części objętościowych. Dodaje się 59,2 części dwuetylowego estru kwasu fenylioetylomalonowego i roztwór z 4,6 części sodu w 92 częściach objętościowych etanolu i podczas mieszania dalej destyluje. Po dalszym dodaniu 200 części objętościowych ksylenu destyluje się w ciągu 12 godzin, przy temperaturze łaźni 140°. Obróbkę prowadzi się, jak w przykładzie II, tylko zamiast kwasem solnym zakwasza się odpowiednią ilością kwasu octowego, 1-fenilo-2-(p-tetrahydropiranylo-(2)-oksy)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidynę krystalizuje się z metanolu. Topnieje w temperaturze 112°. Do uwolnienia grupy hydroksylowej rozpuszcza się 2,1 części w 42 częściach objętościowych metanolu i dodaje 4,3 części objętościowe 1 n kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie w temperaturze pokojowej zadaje się 4,3 częściami objętościowymi 1 n ługu sodowego i w temperaturze 40° w próżni zagęszcza. Pozostałość rozdziela się między 42 części objętościowe octanu etylu i 42 części objętościowe wody, roztwór octanu etylu suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 5 częściach objętościowych eteru i roztwór zaszczepla krystaliczną substancją, krystalizuje 1-fenilo-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylioetylopirazolidyna, wykazująca temperaturę topnienia 92°.

Przykład IV. 5,13 części krystalicznej 1-(m-chlorofenilo)-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylotioetylopirazolidyny, zawierającej równocząsteczkową ilość krystalizacyjnego eteru (temperatura topnienia 57°) rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych lodowatego kwasu octowego i roztwór zagęszcza się przy 11 Torr, ażeby odpędzić eter. Dodaje się 1,13 części 30%-owego roztworu nadtlenu wodoru w temperaturze 25° i mieszaninę reakcyjną pozostawia na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik przy 11 Torr możliwie całkowicie i pozostałość krystalizuje w metanolu. Otrzymana 1-(m-chlorofenilo)-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfinyloetylopirazolidyna topnieje w temperaturze 190° z rozkładem. W analogiczny sposób otrzymuje się 1-fenilo-2-(p-hydroksyfenilo)-3,5-dwuketo-4-fenylosulfonyloetylopirazolidynę (temperatura topnienia 187°) przez utlenianie w temperaturze 70° z odpowiedniego związku sulfinylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 4-podstawionych 1,2-dwuarylo-3,5-dwuketopirazolidyn o wzorze ogólnym 1 i ich odmian tautomerycznych, w którym to wzorze R_1 oznacza wodór, niskocząsteczkową resztę alkilową lub alkoksylową lub atom chlorowca, R_2 i R_3 oznaczają wodór, niskocząsteczkową resztę alkilową lub alkoksylową lub atom chlorowca, X oznacza S, SO lub SO_2 , a $n = 2-4$, oraz ich soli z nieorganicznymi i organicznymi zasadami, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję dwueter kwasu malonowego o wzorze ogólnym 2, w którym Y_1 oznacza resztę węglowodorową, przede wszystkim niskocząsteczkową resztę alkilową, a R_2 , R_3 i n mają znaczenie wyżej podane, w obecności alkalicznego środka kondensującego z pochodną hydroksyhydrazobenzenu o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza resztę α -alkoksyalkilową, w której grupy alkoksylowa i alkilowa mogą ze sobą wiązać się w pierścień, jeden ze symboli Z_1 i Z_2 oznacza

wodór, a drugi oznacza wodór lub łatwo odszczepialną resztę acylową; zaś R_1 ma znaczenie wyżej podane, albo pochodną kwasu malonowego o wzorze ogólnym 4, w którym Y_2 oznacza chlor, brom lub resztę acetoksyłową, a R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas wprowadza się w reakcję z pochodną hydroksyhydrazobenzenu o wzorze ogólnym 5, w którym R_5 oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową lub resztę odpowiadającą znaczeniu R_4 , a R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub wreszcie pochodną estru kwasu malonowego o wzorze ogólnym 6, w którym R_2 , R_3 , Y_1 , Y_2 i n mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas wprowadza się w reakcję z pochodną hydroksyhydrazobenzenu o wzorze ogólnym 3 i bezpośredni produkt reakcji traktuje alkalicznym środkiem kondensującym, a otrzymany związek mekapto o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_5 i n mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się przez hydrolizę i ewentualnie utlenienie przed lub po hydrolizie, w związek o wzorze ogólnym 1, a ten ostatni ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że podstawiony kwas malonowy o wzorze ogólnym 8, w którym X_1 , R_2 , R_3 i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się ze związkiem, o wzorze ogólnym 9, w którym R_6 oznacza wodór, łatwo odszczepialną resztę acylową lub resztę α -alkoksyalkilową, w której grupy alkoksylowa i alkilowa mogą także wiązać się ze sobą w pierścień, a R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, za pomocą N,N'-dwupodstawionego karbodwuimidu i w razie potrzeby hydrolizuje bezpośredni produkt reakcji do związku o wzorze ogólnym 1.

J. R. Geigy A. G.

Pełnomocnik: adwokat Gustaw Lauter

