

158092

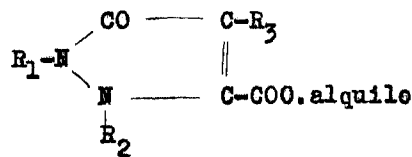


obtener nuevos y valiosos 3-aminopirazolonas, sus derivados de carbalcoxi- o de carbamida. Estos compuestos manifiestan un marcante efecto antipirético, y en oposición a otras pirazolonas empleadas en la terapéutica son tanto como insí-
 20 pidos. Son de eficacia particular los urethanos que se producen como productos intermedios en la obtención en presencia de alcoholes, aunque también hay que mencionar los correspondientes derivados de la urea.

Para la sustitución del grupo carboxílico por el grupo amínico respectivamente grupo amínico sustituido, entran en
 25 consideración principalmente los procedimientos según Hofman y Curtius.

En la descomposición según Curtius, hay que mencionar: De los ésteres de los ácidos pirazolonoarbenílicos del tipo

30



las hidracidas se obtienen preferentemente, del modo conocido, por reacción con hidracina. Representan compuestos incoloros
 35 con punto de fusión elevado que en su mayoría son difícilmente solubles en el agua. Unicamente cuando en las posiciones 1 o 3 se halla un grupo metílico, la correspondiente hidracida resulta muy fácilmente soluble en el agua, en cambio muy difícilmente soluble en alcohol absoluto. En solución ácida,
 40 mediante nitrito, las hidracidas se transforman en la azidas que seguidamente se precipitan de la solución acuosa en forma de polvos de cristal amarillos, algo sensibles a la luz. Solamente cuando en posición 4 se halla un grupo metílico, la azida se vuelve fácilmente soluble en el agua y debe ser sa-
 45 cada a sacudidas con un disolvente orgánico como por ejemplo cloroformo. A unos 100° aproximadamente, las azidas se des -

158092



componen violentamente, en cambio en solución la descomposi-
ción se verifica ya a temperatura esencialmente baja. Las
azidas también pueden ser obtenidas directamente de los halo-
50 genuros de los ácidos correspondientes por transformación con
azida sódica. Para ello no es necesario aislarlas en substancia,
pudiendo en su lugar disolver inmediatamente en un disol-
vente apropiado, por ejemplo cloroformo, secar la disolución
y, después de la adición de un alcohol, hervir hasta que se
55 produzca la transformación de la azida. Las hidracidas también
se dejan disolver en ácido clorhídrico alcohólico, y después
de introducir nitrito etílico y algún reposo, la azida for-
mada puede ser transformada en el metano por recocción. Tam-
bién entra en consideración el llamado procedimiento abrevia-
60 do de Curtius (véase Braun, Ber. 64 (1931) 2866 y DRP 500435),
aunque por lo general es de preferir el aislamiento de la
azida.

En cuanto a la descomposición según Hofmann, hay que ob-
servar que es facilitada en que las halogenamidas formadas
65 intermediariamente, si fuese deseado, pueden ser aislados con
facilidad; se manifiestan como ácidos fuertes con buenas ca-
pacidades de cristalizarse.

Los productos de ambos métodos de descomposición son com-
puestos incoloros bien cristalizados. Los metanos son ácidos
70 débiles que se disuelven fácilmente en lejía de sosa cáustica
diluida y difícilmente en éter. De ellos, las 3-aminopirazolo-
nas se pueden recuperar por saponificación tanto ácida como
alcalina. En la descomposición según Hofmann pueden ser con-
seguidas directamente sin aislamiento de los productos inter-
75 medios.

Las 3-aminopirazelenas son bases débiles que en oposición
a la 4-aminoantipirina son bastante difícilmente solubles en
el agua y absolutamente resistentes al aire. Generalmente



80 funden a unos 200° y más. Con cloruro de hierro producen en solución alcohólica un color rojo pardo.

Si bien otros métodos de descomposición que han llegado a ser conocidos, por ejemplo por medio de los correspondientes ácidos hidroxámicos conducen al fin propuesto, no obstante casi no entran en consideración para una fabricación en es-
85 cala técnica.

Las materias de partida, es decir los ácidos 2-alkil-5-pirazolon-3-carbonílicos, respectivamente sus ésteres, amidas o hidrácidas, en tanto que no sean conocidos, son obtenibles según procedimientos usuales, lo más ventajosamente por al-
90 quilización de los compuestos 5-pirazolon-3-carbonílicos insubstituidos en posición 2. Los ésteres son fácilmente obtenibles como bases débiles bien cristalizados y sus puntos de fusión están situados generalmente entre 70 y 110° cuando en la posición 1 se halla un radical de la serie de los benzoles.

95 Los compuestos de ácido 5-pirazolon-3-carbonílico que entran en consideración para la preparación de los compuestos de ácido 2-alkil-5-pirazolon-3-carbonílicos, son fácilmente accesibles de los ésteres oxalacéticos correspondientes. No obstante, por ejemplo el éster de ácido 1-fenil-4-cixipropil-
100 5-pirazolon-3-carbonílico también puede ser obtenido cómodamente de éster de ácido 1-fenil-5-pirazolon-3-carbonílico por hidrogenación en presencia de acetona, análogamente el derivado 4 sec. butílico. Análogamente a la 4-bromantipirina, el éster del ácido 1-fenil-2-metil-4-brom-5-pirazolon-3-car-
105 bonílico puede ser obtenido directamente del éster libre de bromo. También el éster de ácido 1-fenil-4-alil-5-pirazolon-3-carbonílico es accesible por alilación directa del éster de ácido 1-fenil-5-pirazolon-3-carbonílico, aunque en este caso es de preferir la composición de éster alilacético a



110 través del éster exal-alilacético.

Si bien han llegado a ser conocidas hidracidas de compuestos de pirazolona, hasta el presente no se ha llevado a cabo su descomposición en las aminas correspondientes. Según Kufferath (J.pr.Ch.64, 337) no se consigue la descomposición de la hidracida de acetato-3-pirazolona. Sin embargo, del hecho de que, por otra parte, es posible la descomposición según Curtius de los ésteres del ácido pirazol-3-carbonílico muy estables por ser completamente aromáticos, no se podía deducir que la alquilización de los ésteres del ácido pirazolocarboxílico en la posición 2 conduce a compuestos aptos para su descomposición porque estos sistemas anulares parcialmente hidrogenados son bastante inferiores a los ácidos pirazolo-carboxílicos en cuanto a su estabilidad.

EJEMPLO 1.-

125 100 partes de hidracida de ácido 1-fenil-2-metil-5-pirazolon-3-carboxílicos (F. 233°), obtenida por digestión del éster etílico con hidrato hidracínico, se disuelven en 600 partes de ácido clorhídrico 2n y se mezclan lentamente a -5° con una solución de 60 partes de nitrito sódico en 300 partes de agua; la azida del ácido 1-fenil-2-metil-5-pirazolon-3-carboxílico precipita inmediatamente en forma de arena cristalizada amarilla. Se filtra, se separa lavando cuidadosamente con agua y se seca a temperatura baja (F 95°, Zers.) La azida obtenida se disuelve en 10 partes de alcohol absoluto y se calienta poco a poco. A unos 60° empieza el desprendimiento de nitrógeno; cuando éste disminuya, se calienta hasta ebullición con lo cual la 1-fenil-2-metil-3-carboxi-amino-5-pirazolona se precipita en su mayor parte en forma de polvo de cristal difícilmente soluble en alcohol, con punto de fusión de 222°. Cuando este metano se hierve durante 5 horas al reflujo con la cantidad cuádruple de lejía de sosa cáus-



145 tica 2n, el 1-fenil-2-metil-3-amino-5-pirazolona se separa lentamente en forma de agujas incoloras de F. 229,5°; es soluble en ácido clorhídrico diluido y puede ser recristalizado de alcohol diluido.

EJEMPLO 2.-

150 Cuando en el ejemplo 1 el alcohol absoluto es sustituido por alcohol butílico n, se obtiene el 1-fenil-2-metil-3-carbo-n-butoxi-amino-5-pirazolona en forma de polvo de cristal que puede ser recristalizado de ácido acético diluido o alcohol butílico (F.194°).

EJEMPLO 3.-

155 Cuando en el ejemplo 1 el alcohol etílico es sustituido por glicol anhidro y cuando se diluye con agua después de terminado el desprendimiento de nitrógeno, se precipita la 1-fenil-2-metil-3-carboxietoxi-amino-5-pirazolona que por cristalización de alcohol diluido es obtenida en forma de hojitas incoloras de F. 212°.

EJEMPLO 4.-

160 De modo análogo al ejemplo 1, la hidracida de ácido 1-fenil-2-etil-5-pirazolona-3-carbonílico (F.171°) es transformada en la azida (F.117°, desc.), siendo obtenida de ésta con alcohol absoluto la 1-fenil-2-etil-3-carbetoxi-amino-5-pirazolona (hojitas difícilmente solubles en alcohol, de F.213°),
165 y de alcohol isopropílico la 1-fenil-2-etil-3-carbo-isopropiloxi-amino-5-pirazolona (F.211°).

170 De ambos ésteres se produce fácilmente por ección con lejía de sosa sáustica 2n la 1-fenil-2-etil-3-amino-5-pirazolona de F.226°, que es difícilmente soluble en agua y fácilmente soluble en alcohol.

EJEMPLO 5.-

1 parte de hidracida de ácido 1-fenil-2-metil-4-brom-5-



8093

175 pirazolona-3-carbonílico (F.183°) se disuelve en 6 partes
de ácido clorhídrico 2n y se mezcla a - 5° con 1/3 parte de
nitrito sódico disuelto en 2 partes de agua. La azida se pre-
cipita en forma de arenilla amarilla que decrepita a 104°. Por
cocción de la azida con 10 partes de alcohol metílico,
evaporación del alcohol metílico y adición de agua, se ob-
tiene la 1-fenil-2-metil-3-carbometoxi-amino-4-brom-5-pira-
180 zolona (F.104°), fácilmente soluble en methanol.

EJEMPLO 6.-

De éster etílico del ácido 1-fenil-2,4-dimetil-5-pira-
zolona-3-carbonílico (F.96°) se recupera por transformación
con hidrato hidracínico (6 horas a 100°) la hidracida de
185 ácido 1-fenil-2,4-dimetil-5-pirazolona-3-carbonílico (F.158-
159°) fácilmente soluble en agua y difícilmente soluble en
alcohol absoluto. Análogamente al ejemplo 1, de esta última
se obtiene:

1-fenil-2,4-dimetil-3-carbometoxi-amino-5-pirazolona (F.188-
190 189°), difícilmente soluble en methanol, y 1-fenil-2,4-dime-
til-3-carboisopropiloxi-amino-5-pirazolona (F.157°). De am-
bos urethanos, mediante lejía de sosa cáustica diluida hir-
viendo, resulta el 1-fenil-2,4-dimetil-3-amino-5-pirazolona
(F. 196°).

195 EJEMPLO 7.-

El éster etílico de ácido 1-fenil-2-metil-4-etil-5-pi-
razolona-3-carbonílico (F.72°) es transformado en la hidra-
cida (F.175°), difícilmente soluble en agua, transformando
ésta, como en el ejemplo 1, por calentamiento con methanol
200 en la 1-fenil-2-metil-3-carbometoxiamino-4-etil-5-pirazolona,
F. 144°. Este methano es fácilmente soluble en agua.

Por cocción con lejía de sosa cáustica resulta la 1-
fenil-2-metil-3-amino-4-etil-5-pirazolona con punto de fu-

8093



sión de 157-158°.

205

EJEMPLO 8.-

Ester etílico de ácido 1-fenil-2-metil-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico (F. 73°, obtenido de éster etílico de ácido 1-fenil-5-pirazolon-3-carbonílico por hidrogenación en acetona a 110° bajo presión de 50 atm y metilación si -
210 guiente) es transformado en la hidracida por calentamiento con hidracina (F. 113-115° recristalizado de agua), transformando ésta, según se ha descrito en el ejemplo 1, en la azida (F. 88-90°). Por calentamiento con los alcoholes correspondientes, se obtiene la 1-fenil-2-metil-3-carbometoxi-amino-4-iso-
215 propil-5-pirazolona, F. 126°; recristalizado de alcohol-éter resulta la 1-fenil-2-metil-3-carbetoxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona, F. 141-142°.

1-fenil-2-metil-3-carbo-aliloxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona, F. 102°.

220 1-fenil-2-metil-3-carbo-isopropiloxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona, F. 139/140°.

1-fenil-2-metil-3-carbo-cloretoxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona, F. 135°.

225 1-fenil-2-metil-3-carbo-oxietoxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona, F. 136°.

De todos estos urethanos, mediante lejía de sosa cáustica hirviendo diluida, resulta la 1-fenil-2-metil-3-amino-4-isopropil-5-pirazolona, de alcohol diluido, F. 204°.

EJEMPLO 9.-

230 Se disuelven 56 partes de hidracida de ácido 1-fenil-2-metil-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico en 400 partes de ácido clorhídrico metilalcohólico al 13% y se añaden a gotas a 0° 20 partes de nitrito metílico disueltas en 200 partes de metanol. Después de un reposo durante 12 horas a



48093

235 temperatura ordinaria, el alcohol metílico es separado poco a poco por destilación; el residuo, al ser mezclado con agua, se solidifica en forma de arena cristalizada que mediante éter es liberado de un colorante rojo, siendo luego recristalizado de alcohol-éter en 1-fenil-2-metil-3-carbometoxi-amino-4-isopropil puro, F. 126°.

EJEMPLO 10.-

Se disuelven 10 partes de la azida bien humedecida del ácido 1-fenil-2-metil-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico en 50 partes de cloroformo, se seca durante 1 a 2 horas a temperatura baja con cloruro de calcio, se filtra, se añaden 25 partes de alcohol metílico y se calienta lentamente hasta ebullición; después de 1/2 hora se separa por destilación, se mezcla con agua y se recristaliza de alcohol diluido la 1-fenil-2-metil-3-carbometoxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona que pronto se solidifica.

EJEMPLO 11.-

Ester etílico de 1-fenil-4-sec.butil-5-pirazolon-3-carbonílico, obtenido de éster etílico de ácido 1-fenil-5-pirazolon-3-carbonílico por hidrogenación en metiletilquetona a 110° y una presión de 100 atmo., F. 96°, es transformado por calentamiento con hidracina en la hidracida de ácido 1-fenil-2-metil-4-sec.butil-5-pirazolon-3-carbonílico que se cristaliza muy lentamente (polvo de cristal algo soluble en agua, F. 145°). La azida preparada de esta última, según el ejemplo 1, puede ser obtenida de éter-cloroformo en cristales bien formados con punto de descomposición de 90°. De ella, mediante calentamiento con 10 partes de metanol, se recupera la 1-fenil-2-metil-4-sec.butil-3-carbometoxi-amino-5-pirazolona que funde a 109°. Hirviendo con lejía de sosa cáustica diluida, se obtiene de esta última la 1-fenil-2-metil-3-amino-4-sec.



butil-5-pirazolona en forma de prismas largas (F. 204° de alcohol diluido).

EJEMPLO 12.-

270 Ester etílico de ácido 1,4-difenil-5-pirazolon-3-carboní-
fílico preparado de éster dietílico de ácido feniloxalacético
con fenilhidracina, F.144°, es transformado por calentamiento
con sulfato dimetílico en el éster etílico de ácido 1,4-dife-
nil-2-pirazolon-3-carbonílico (F.107°), y este último, por
275 calentamiento con hidracina, en la hidracida. Este compuesto
es obtenido malaxando con éter, en forma bien cristalizada ;
puede ser conseguido de éter alcohólico con punto de fusión
de 75° (desprendimiento de éter cristálico); en el vacío, a
temperatura ordinaria, se pone grasiento probablemente bajo
280 cesión de éter cristálico. Lo mismo que en los ejemplos an-
teriores, se recupera de éste la hidracida de ácido 1,4-dife-
nil-2-metil-5-pirazolon-3-carbonílico (F.97°, desc.) y de este
último, por calentamiento en metanol, la 1,4-difenil-2-metil-
3-carbometoxi-amino-5-pirazolona (F. 174-175° de alcohol).
Por separación alcalina se produce la 1,4-difenil-2-metil-3-
285 amino-5-pirazolona, y de alcohol, agujas anchas, F.241°. Del
modo exactamente idéntico y partiendo del éster etílico de
ácido 1,2-dimetil-4-fenil-5-pirazolon-3-carbonílico, se ob-
tiene la 1,2-dimetil-4-fenil-3-amino-5-pirazolona.

EJEMPLO 13.-

290 De la misma manera como se indica en el ejemplo 2, em-
pleando éster dietílico benciloxalacético, por medio del éster
etílico del ácido 1-fenil-4-bencil-5-pirazolon-3-carbonílico
(F. 195-196°), se consigue el éster etílico del ácido 1-fenil-
2-metil-4-bencil-5-pirazolon-3-carbonílico, F. 110°, y de éste
295 la hidracida (difícilmente soluble en alcohol), F.191-192°,
luego la azida (decrepita a unos 110°), la 1-fenil-2-metil-3-



158023

carbometoxi-amino-4-bencil-5-pirazolona (F. 158-159° de alcohol) y finalmente la 1-fenil-2-metil-3-amino-4-bencil-5-pirazolona (F. 137°).

300 Del mismo modo, del éster etílico de ácido 1-fenil-2-metil-4-alil-5-pirazolon-3-carbonílico se consigue la 1-fenil-2-metil-4-alil-3-carbometoxi-5-pirazolona.

EJEMPLO 14.-

305 La p-tolil-hidracina es transformada con éster oxalacético en éster etílico del ácido 1-(4'-metilfenil)-5-pirazolon-3-carbonílico (F.188°), y éste, por hidrogenación en acetona a 110° y 100 atm. de presión, en éster etílico del ácido 1-(4'-metilfenil)-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico (F. 110°). Por metilación usual resulta de éste el éster etílico
310 del ácido 1-(4'-metilfenil)-2-metil-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico (F.101°), y por reacción con hidracina, la hidracida (F. 96°). Pasando por la azida (F.92° desc.), se recupera, como en el ejemplo 1, la 1-(4'-metilfenil)-2-metil-3-carbometoxi-amino-4-isopropil-5-pirazolona (F.191,5°), y
315 de ésta, por hidrólisis alcalina o ácida, la 1-(4'-metilfenil)-2-metil-3-amino-4-isopropil-5-pirazolona (F.205°). Empleando en el ejemplo citado en lugar de p-tolilhidracina p-metilciclohexil- ó ciclohexilhidracina, la reacción transcurre de un modo muy análogo.

320 EJEMPLO 15.-

El éster etílico del ácido 1,2-dimetil-5-pirazolon-3-carbonílico obtenido de éster etílico del ácido 1-metil-5-pirazolon-3-carbonílico por calentamiento con 2 mol de sulfato dimetílico en forma de aceite soluble en el agua, que
325 se solidifica a menos de 0°, es transformado, por tratamiento con hidracina, en la hidracida de F. 204° fácilmente soluble en el agua y difícilmente soluble en alcohol absoluto y éter.



La azida obtenida según el ejemplo 1 es soluble en agua y puede ser extraída de la solución neutralizada con sosa mediante cloroformo; al evaporarse el cloroformo, queda en forma de puntas amarillas que decrepitan a 110° . Por calentamiento en metanol resulta la 1,2-dimetil-3-carbometoxi-amino-5-pirazolona de F. 200° .

Exactamente del mismo modo reacciona el éster etílico del ácido 1-bencil-2-metil-5-pirazolon-3-carbonílico.

EJEMPLO 16.-

Se calientan lentamente a $90-100^{\circ}$ 10 partes de azida de ácido 1-fenil-2-metil-4-isopropil-5-pirazolon-3-carbonílico con 0,5 partes de agua y 100 partes de toluol hasta que haya terminado el desprendimiento de nitrógeno, se separa el toluol por destilación en el vacío resultando un residuo que en su mayor parte se compone de 1-fenil-2-metil-3-amino-4-isopropil-5-pirazolona, y en su menor parte de urea de bis-(1-fenil-5-oxo-2-metil-4-isopropil-pirazolideno(-3)) (F. 165° de alcohol).

Se calienta o bien la totalidad con lejía de sosa cáustica 2n hasta que quede saponificada la urea y esté presente uniformemente la 1-fenil-2-metil-3-amino-4-isopropil-5-pirazolona, o bien se separa la urea soluble en álcali amasando con lejía de sosa cáustica y se la extrae del producto de filtración con ácidos (F. 165°).

También se puede calentar la azida con alcohol conteniendo agua, con lo cual se obtiene una mezcla que se compone de la aminopirazolona, su urethano y su urea, que ventajosamente es saponificada con lejía de sosa cáustica, para formar aminopirazolona.

Exactamente del mismo modo reaccionan las azidas descritas en los demás ejemplos.

EJEMPLO 17.-

11 partes de amida de ácido 1-fenil-2-metil-5-pirazolon



360 -3-carbonílico, preparada del éster etílico por reposo du-
 rante 12 horas con amonaco alcohólico, F. 197°, se riegan
 con 130 partes en volumen de una disolución de hipocloruro
 glacial (introducir 55 partes de cloro en una solución acuosa
 de 100 partes de sosa cáustica y completar hasta 1000 partes).
 365 La disolución se verifica rápidamente; se mezcla con 100 par-
 tes en volumen de una lejía de sosa cáustica n, se deja re-
 posar durante media hora y se calienta durante corto tiempo
 en el baño de agua. Se separará por precipitación 1-fenil-2-
 metil-3-amino-5-pirazolona. El radical puede ser recuperado
 370 por concentración al vapor del producto de filtración neutra-
 lizado.

EJEMPLO 18.--

6 partes de amida de ácido 1,4-difenil-2-metil-5-pira-
 zolon-3-carbonílico (F.291°, muy difícilmente soluble en al-
 375 cohol), preparada del éster por calentamiento a 130° con amo-
 niaco alcohólico en recipiente cerrado, se amasan con 40 par-
 tes en volumen de alcohol y se mezclan con 60 partes en vo-
 lumen de disolución de cloruro (obtenidasegún se indica en
 el ejemplo 17). Mediante calentamiento espontáneo, todo pasa
 380 en solución. Se separa por filtración de una pequeña canti-
 dad de substancia que ha quedado sin transformar, se añaden
 50 partes en volumen de lejía de sosa cáustica n, y se ca-
 lienta a unos 80°. Se precipitará 1,4-fenil-2-metil-3-amino-
 5-pirazolona.

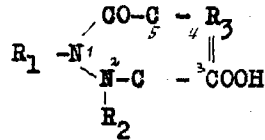
N O T A

385 Es objeto de esta patente de invención que se solicita
 "Procedimiento para la obtención de aminopirazolonas respectiva-
 mente sus derivados de carbaleoxi o carbamida2, que se carac-
 390 teriza y define por las reivindicaciones siguientes que con-
 stituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la pro-



piedad y explotación exclusiva:-

1.- Procedimiento para la obtención de aminopirazolonas respectivamente sus derivados de carbalcoxi o carbamida, caracterizado porque se transforman ácidos 2-alquil-5-pirazolon-3-carbonílicos de la fórmula



en la cual R₁ representa un radical alifático, aralifático, hidroaromático o aromático,

R₂ un radical alifático y

R₃ hidrógeno, halógeno, un radical alifático, cicloalifático saturado o no saturado, un radical

aromático o aralifático,

o sus derivados funcionales apropiados, según los procedimientos de descomposición usuales para la transformación del grupo carboxílico en el grupo amínico, en los compuestos 3-amine respectivamente 3-carboalcoxi-amino ó 3-carbamidas correspondientes.

2.- Procedimiento para la obtención de aminopirazolonas respectivamente sus derivados de carbalcoxi o carbamida.

La presente memoria descriptiva consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid a 30 de Julio de 1942.

J. R. G E I G Y A. - G.

P. a.

JANE ISENN MIRALLAS
P. P.