



19594

*Memoria Descriptiva*

*para*

una Patente de Invención

*a favor de*

la r.s. Forschungsinstitut Heiligenberg G.m.b.H.

sociedad alemana

*residente en*

Heiligenberg/Baden (Alemania)

*por:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
ESTERES MONOALQUILICOS O MONOARILICOS DEL ACIDO  
DICARBOXILICO DE LA 1-FENIL-2,3-DIMETIL-4-AMINO-  
5-PIRAZOLONA, ANALOGOS Y AMIDAS ACIDAS"

=====



199594

Como es sabido la 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazolona aumenta muy considerablemente su actividad terapéutica por el hecho de que se alquiline el grupo amino existente en posición 4.

5 Ahora bien, se ha descubierto que pueden obtenerse combinaciones terapéuticamente muy valiosas con efectos variables, cuando el grupo 4-amino se transforma primeramente en una amida ácida de un ácido dicarboxílico y este último se esterifica luego o preferentemente se hacen actuar los semiésteres de monocloruros de ácidos dicarboxílicos.

10 Como la intensidad de la actividad del derivado de la pirazolona así obtenido es variable con el tamaño del radical alquílico, se logra también fácilmente de este modo regular de tal manera el efecto natural de la molécula que se alcanzen determinados centros del sistema nervioso central, especialmente del diencefalo, por la acción farmacológica. También puede regularse de este modo la duración de la acción farmacológica, pues los nuevos derivados estéricos se desintoxican por saponificación después de una actuación de diversa duración.

15 También es posible otra regulación por el hecho de que se monoalquiline o arilice el grupo amino existente en posición 4 y estas bases secundarias se hagan reaccionar en la forma arriba indicada con semiésteres del ácido succínico.

20 Finalmente es también variable el ácido dicarboxílico entrante en actuación, empleando ácidos dicarboxílicos más elevados y sus derivados, p. ej. ácido glutárico, ácido adípico, ácido metilsuccínico, etc.

199594



Ejemplo 1.

Obtención de la 1-fenil-2,3-dimetil-4-éster aminosuccinilmonometílico-5-pirazolona.

5 40,6 g de 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazo-  
lona se reunen con 15,2 g de cloruro del éster monometílico  
del ácido succínico en disolución de benzol absoluto, enfrian-  
do y agitando. Por separación de hidrocioruro de 1-fenil-2,3-  
10 dimetil-4-amino-5-pirazolona se torna primero turbia la disolu-  
ción, despues se separa la correspondiente sal como precipita-  
do cristalino. Despues de una hora de reacción, se sube poco  
a poco la temperatura de la disolución reaccionante e inmedia-  
tamente se hierve con reflujo durante media hora. La mezcla  
de reacción enfriada se separa por filtración del correspon-  
15 diente aminohidrocioruro y la disolución benzólica se concen-  
tra al vacio. El residuo que pronto se solidifica en crista-  
les, se enfría, se separa por aspiración y se lava repetidas  
veces con éter absoluto. De este modo se obtiene como masa  
cristalina blanca soluble en agua y en la cantidad de 19,8 g  
la 1-fenil-2,3-dimetil-4-éster aminosuccinilmonometílico-5-pi-  
20 razolona. Despues de recristalizar en agua caliente y secar con  
precaución, el producto así purificado presenta el punto de fu-  
sión de 175-177° C.

25 Derivados estéricos más elevados se obtienen por  
procedimientos análogos de preparación empleando los cloruros  
correspondientes de los monoésteres del ácido succínico. El és-  
ter etílico correspondiente presenta, despues de recristaliza-  
ción, el punto de fusión de 159-161° C, y el éster butílico el de  
135-138° C.

19594



Ejemplo 2.

Obtención de la 1-fenil-2,3-dimetil-4-N-éster metilaminosuccinilmonometílico-5-pirazolona.

43,4 g de 1-fenil-2,3-dimetil-4-N-metilamino-5-pirazolona se reúnen en disolución de bencol absoluto con 15,2 g de cloruro del éster monometílico del ácido succínico, con agitación. Después de un largo tiempo de reacción se separa en forma cristalina la cantidad calculada de hidrocioruro de 1-fenil-2,3-dimetil-4-N-metilamino-5-pirazolona, el cual se separa por aspiración una vez terminada la reacción. Las aguas madres claras, coloreadas debilmente de amarillo se concentran al vacío. El residuo se solidifica pronto en estado cristalino y se mezcla con éter de petróleo absoluto y se separa por aspiración. Se obtienen 19,8 g de 1-fenil-2,3-dimetil-4-N-éster metilaminosuccinilmonometílico-5-pirazolona con el punto de fusión de 130-131° C.

De modo correspondiente pueden convertirse en las combinaciones homólogas más elevadas de los ejemplos 1 y 2, las pirazolonas con alquilación más alta en el grupo 4-amino, empleando para ello ésteres monoalquílicos o arílicos más elevados del ácido succínico o sus cloruros ácidos.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

199594



N O T A

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ésteres monoalquílicos o monoarílicos del ácido dicarboxílico de la 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazolona, análogos a amidas ácidas, caracterizado porque la base se somete a la actuación de ésteres monoalquílicos o monoarílicos de los halogenuros monoácidos del ácido dicarboxílico.

10 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como componente del ácido dicarboxílico se emplea ácido succínico o sus homólogos más elevados.

15 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque como componente estérico se emplean alcoholes alifáticos.

20 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque en lugar de los alcoholes alifáticos del punto 3, se emplean sustancias aromáticas del carácter fenólico o también tipos de combinaciones mixtas, como alcohol benílico.

25 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1, 2 y 3, caracterizado porque la base antes de la actuación de los ésteres de halogenuros del ácido dicarboxílico, se somete a la monoalquilación o arilación en el grupo 4-amino.

6.- "Procedimiento para la obtención de derivados de ésteres monoalquílicos o monoarílicos del ácido dicarboxílico de la 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-pirazolona, aná-



199594

logos a amidas ácidas\*.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta la presente memoria de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de Septiembre de 1951.

*[Handwritten signature]*