

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 29715

Kl. 12 p, 8/10
MKP Lotd 49/16

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M.

Sposób wytwarzania N-metylosiarczynów względnie N-metanosulfinianów 1-arylo-2,3-dwualkylo-4-alkyloaminopirazonów

Zgłoszono 6 lipca 1938

Udzielono 10 kwietnia 1941

Pierwszeństwo: 24 lipca 1937 (Niemcy)

Z patentów niemieckich nr nr 421 505, 476 643 i 476 663 oraz z patentu angielskiego nr 452 868 i patentu niemieckiego nr 617 237 znane są między innymi sposoby wytwarzania *N* - metylosiarczynów i *N* - metanosulfinianów 1 - arylo - 2,3 - dwualkylo - 4 - alkyloaminopirazonów. Wszystkie związki, otrzymywane według wyżej wymienionego sposobu, stanowią *N* - metylosiarczyny względnie *N* - metanosulfiny takich amin drugorzędowych, których grupa alkylowa, znajdująca się przy azocie aminowym, jest nierozgałęziona, jak np. grupa metylowa, etylowa itd.

Obecnie stwierdzono, że przez wytwarzanie *N* - metylosiarczynów względnie *N* - metanosulfinianów takich 1 - arylo -

2,3 - dwualkylo - 4 - alkyloaminopirazonów, zawierających przy azocie, znajdującym się w położeniu 4, rozgałęzioną resztę alifatyczną, otrzymuje się związki, wykazujące w porównaniu z związkami znanymi oprócz działania antypiretycznego również i działanie narkotyczne, nadające się przeto do zastosowania jako środki uśmierzające względnie uspokajające ból.

Sposób według wynalazku niniejszego można przeprowadzać rozmaicie. Można np. wymienione aminopirazonony bezpośrednio kondensować z formaldehydodwusiarczynem względnie formaldehydosulfoksylanem. Zamiast zastosowania formaldehydodwusiarczyny jako związku wyjściowego można też stosować w dowolnej kolejności

aldehyd mrówkowy i dwusiarczyn. Kondensując aminopirazolonu najpierw z aldehydem mrówkowym otrzymuje się pochodne metanu, w których każdy z 2 wodorowych atomów metanu jest podstawiony jedną resztą aminopirazolonu; tak otrzymane związki można następnie przeprowadzić za pomocą dalszej ilości aldehydu mrówkowego i dwusiarczynu w *N*-metylosiarczyny. Ponadto można sposób niniejszy przeprowadzać również i tak, że aminy przeprowadza się najpierw za pomocą aldehydu mrówkowego i kwasu siarkowego w kwasy *N*-metylosiarkawe, które następnie można przez zobojętnianie przeprowadzać w odpowiednie sole. Wreszcie można sposób wykonywać tak, że *N*-metylosiarczyny względnie *N*-metanosulfiny, które można otrzymać przez kondensację pierwszorzędowych amin aromatycznych z formaldehydodwusiarczynem względnie formaldehydosulfoksylenem, traktuje się środkami alkylującymi, zawierającymi rozgałęzioną resztę alkylową.

Przykład I. Do roztworu reakcyjnego, otrzymanego ze 110 części wagowych 37,8%-owego roztworu dwusiarczynu sodowego oraz 40 części wagowych 30%-owego aldehydu mrówkowego i ogrzanego do 50°C, wprowadza się 100 części wagowych 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - izopropylamino - 5 - pirazolonu o punkcie topnienia 80°C, otrzymanego za pomocą przemiany 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - aminopirazolonu z bromkiem izopropylowym. Po rozpuszczeniu dodaje się 300 części wagowych alkoholu, zadaje węglem zwierzęcym, przesącza i wytrąca za pomocą eteru sól sodową kwasu 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 5 - pirazolonu - 4 - izopropylaminometylosiarkowego. Po przesączeniu z zastosowaniem ciśnienia, przemywaniu eterem, zawierającym alkohol, i suszeniu otrzymuje się wyżej wymieniony związek z wydajnością ilościowo prawie odpowiadającą teoretycznej. Związek ten nie wy-

kazuje ściśle określonego punktu topnienia, lecz rozpoczyna topnieć w temperaturze 74°C w swej wodzie krystalizacyjnej.

Przykład II. 16 części wagowych soli sodowej kwasu 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 5 - pirazolonu - 4 - aminometylosiarkowego i 3 części wagowe węglanu sodowego rozpuszcza się w 50 częściach wagowych wody, a otrzymany roztwór ogrzewa się mieszając razem z 10 częściami wagowymi dwuizopropylsiarczynu w temperaturze 40°C, aż do ukończenia wydzielania się dwutlenku węgla. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni do sucha i przekrystalizowuje masę z alkoholu rozcieńczonego. Związek, otrzymany w ten sposób, jest takim samym związkiem, jak związek otrzymany według przykładu I.

Przykład III. 20 części wagowych 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - izopropylamino - 5 - pirazolonu rozpuszcza się w alkoholu rozcieńczonym, a otrzymany roztwór zadaje się 8 częściami wagowymi 30%-owego aldehydu mrówkowego. Po mieszanii przez pewien czas dodaje się 22 części wagowe dwusiarczynu sodowego o 37,8%-owej zawartości i miesza godzinę w temperaturze 40°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni i przekrystalizowaniu z alkoholu rozcieńczonego otrzymuje się związek odpowiadający związkowi otrzymanemu według przykładu I.

Ten sam związek otrzymuje się, jeśli sposób według tego przykładu przeprowadzi się tak, że najpierw roztwór dwusiarczynu sodowego będzie się wprowadzało do roztworu aminy w alkoholu rozcieńczonym i następnie wprowadzi się z równoczesnym mieszanieniem roztwór aldehydu mrówkowego w temperaturze 40°C.

Przykład IV. Do roztworu 20,3 części wagowych 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - amino - 5 - pirazolonu w 50 częściach wagowych wody dodaje się 10 części wa-

gowych 30%-owego aldehydu mrówkowego, miesza się przez pewien czas i zadaje następnie 20 częściami wagowymi dwuizopropylomocjanu oraz 6 częściami wagowymi węglanu sodowego. Po mieszanii przez pewien czas w temperaturze 40°C dodaje się 28 części wagowych 37,8%-owego roztworu dwusiarczynu sodowego i miesza przez pewien czas w tejże temperaturze. Przez odparowanie w próżni i przekrystalizowanie pozostałości z alkoholu rozcieńczonego otrzymuje się ten sam związek jak w przykładzie I.

Przykład V. 49 części wagowych 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 4 - izopropylomocjanu - 5 - pirazolonu rozpuszcza się w 100 częściach wagowych dwuoksanu (dwutlenku dwuetylenu), dodaje do otrzymanego roztworu 76 części objętościowych aldehydu mrówkowego (o 39,5 procentach objętościowych) i wprowadza do roztworu chłodząc 12,5 części wagowych dwutlenku siarki. W celu ukończenia reakcji pozostawia się roztwór w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zadaje 400 częściami wagowymi dwuoksanu, wskutek czego wydzieli się krystaliczny kwas 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 5 - pirazolonu - 4 - izopropylaminometanosulfonowy, który przesącza się pod ciśnieniem i przemywa dwuoksanem oraz eterem naftowym.

16 części wagowych tego kwasu dodaje się w temperaturze 40°C do zawiesiny dwóch części wagowych węglanu wapniowego w 15 częściach wagowych wody. Po rozpuszczeniu, odbywającym się z wydzielaniem się dwutlenku węgla, roztwór przesącza się, zadaje alkoholem, ochładza i przesącza pod ciśnieniem wydzieloną sól wapniową. Otrzymany związek topnieje, rozkładając się, w temperaturze 150°C.

Przykład VI. Przez trzygodzinne ogrzewanie 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 4 - aminopirazonu razem z 2 - bromobutanem w temperaturze 100°C w roztworze alkoholowym otrzymuje się 1 - fenylu -

2,3 - dwumetylu - 4 - (α - metylopropylo) - aminopirazon o punkcie topnienia 78°C.

18,2 części wagowych tego związku butylowego rozpuszcza się w 10 częściach wagowych alkoholu absolutnego, wprowadza do otrzymanego roztworu 5,3 części objętościowych aldehydu mrówkowego o 40 procentach objętościowych i wprowadza do roztworu chłodząc 4,5 części wagowych dwutlenku siarki. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 15 minut, zadaje eterem i odsącza pod ciśnieniem wydzielony kwas 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 5 - pirazolonu - 4 - (α - metylopropylo) - aminometanosulfonowy.

8 części wagowych otrzymanego kwasu dodaje się do mieszaniny, składającej się z 2,4 części wagowych 35%-owego ługu sodowego i 10 części wagowych alkoholu absolutnego. Po przesączeniu zadaje się eterem, odsącza pod ciśnieniem i przekrystalizowuje sól sodową kwasu 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 5 - pirazolonu - 4 - (α - metylopropylo) - aminometylosiarkawego z mieszaniny, składającej się z acetonu i absolutnego alkoholu etylowego. Związek ten topnieje, rozkładając się, w temperaturze 166°C.

Przykład VII. Do roztworu 15,2 części wagowych formaldehydosulfoksydanu w 15 częściach wagowych wody wprowadza się w temperaturze 40°C 24,5 części wagowych 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 4 - izopropylomocjanu - 5 - pirazolonu. Po rozpuszczeniu odparowuje się w próżni do sucha i przekrystalizowuje otrzymaną sól sodową kwasu 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 5 - pirazolonu - 4 - izopropylaminometanosulfonowego z rozcieńczonego alkoholu.

Przykład VIII. 55 części wagowych 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 4 - izobutylomocjanu - 5 - pirazolonu (o punkcie topnienia = 71°C, otrzymanego przez redukcję mieszaniny 1 - fenylu - 2,3 - dwumetylu - 4 - amino - 5 - pirazolonu i aldehydu izobutylowego) wprowadza się w temperatu-

rze 50°C do roztworu reakcyjnego, składającego się z 55 części wagowych 37,7%-owego roztworu dwusiarczynu sodowego i 20 części wagowych 30%-owego roztworu aldehydu mrówkowego. Po rozpuszczeniu otrzymanego pirazolonu roztwór odparowuje się w próżni do sucha i przekrystalizowuje otrzymany 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 5 - pirazolono - 4 - izobutyloaminometylosiarczyn sodowy z estru octowego. Związek ten topnieje w temperaturze 170°C; po przekrystalizowaniu z wilgotnego estru octowego otrzymuje się go w postaci zawierającej wodę krystalizacyjną i wykazującej punkt topnienia 70° — 75°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania *N* - metylosiarczynów względnie *N* - metanosulfiniatów 1 - arylo - 2,3 - dwualkylo - 4 - alkyloaminopirazonów, znamieny tym, że 1 - arylo - 2,3 - dwualkylo - 4 - alkyloamino - 5 - pirazolony, w których grupa alkylova, znajdująca się przy azocie w położe-

niu 4, jest rozgałęziona, kondensuje się z formaldehydodwusiarczynem lub formaldehydosulfoksylenem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że *N* - metylosiarczyny względnie *N* - metanosulfiniaty, otrzymywane przez kondensację 1 - arylo - 2,3 - dwualkylo - 4 - aminopirazonów z formaldehydodwusiarczynem względnie formaldehydosulfoksylenem, traktuje się środkami alkylojącymi, zawierającymi rozgałęzioną grupę alkylową.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na wymienione aminopirazolony działa się aldehydem mrówkowym i dwusiarczynem w dowolnej kolejności.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że wymienione aminopirazolony kondensuje się z aldehydem mrówkowym i kwasem siarkawym, a otrzymywane kwasy przeprowadza w sole.

I. G. F a r b e n i n d u s t r i e
A k t i e n g e s e l l s c h a f t
Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy