

Warszawa, 25 listopada 1933 r.

URZĄD PATENTOWY



C07d 49/14

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 18831.

Kl. 12 p, 8/01.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób otrzymywania 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-alkylo-5-pyrazolonów.

Zgłoszono 12 września 1932 r.

Udzielono 23 sierpnia 1933 r.

Pierwszeństwo: 9 października 1931 r. (Niemcy).

Z homologów alkylowych 1-fenylo-2,3-dwumetylo-5-pyrazolonu znane są 1-tolylo-2,3-dwumetylo-pyrazolon i 1-fenylo-2-etylo-3-metylopyrazolon. Oba te związki, jeżeli wogóle przewyższają pod względem działania 1-fenylo-2,3-dwumetylo-5-pyrazolon, to w stopniu bardzo niewielkim. Daleszą możliwością w otrzymywaniu homologów jest alkylowanie w pozycji 4. Z tych pochodnych, które są możliwe, związkom z grupą metylową w pozycji 4 przypisują silniejsze działanie od związków z niemetylowaną pozycją 4, ale oczywiście nie w zbyt wysokim stopniu. Związki te jednak nie mają praktycznego znaczenia. Okazało się zupełnie niespodziewanie, że wprowadzenie do pozycji 4 reszt alkylowych, o łańcuchu

złożonym z trzech atomów węgla, daje związki o znacznie zwiększonym działaniu w stosunku do 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-dwumetyloamino-5-pyrazolonu, to znaczy, że są one 6 — 8 razy silniejsze niż 1-fenylo-2,3-dwumetylo-5-pyrazolon. Są to związki dobrze krystalizujące, trudno rozpuszczalne w wodzie, łatwo rozpuszczalne w większej części rozpuszczalników organicznych, otrzymywane na zwykłej drodze metylowania z odpowiednich 4-alkylopyrazolonów.

Do tej grupy znamiennej trójczłonowym łańcuchem bocznym należą również pochodne o nienasyconym łańcuchu bocznym.

Kobert podaje w „Zeitschrift für Klinische Medizin”, 62, 1907, strona 98, działa-

nie związku nazwanego przez niego 4-alyloantipirina, o której otrzymywaniu, punkcie topnienia i analizie niema żadnych danych. Związek ten jest łatwo rozpuszczalny w wodzie, stosuje się go w postaci roztworu ogrzanego, rozpuszczalność jego wzrasta przez dodanie sodu. Związek ten nadaje mieszaninie żelazocyjanku potasu i chlorku żelazowego barwę niebieską. Otrzymany według przykładu III związek 4-alyłowy nie posiada wspomnianych własności. Jego budowa jest ustalona na podstawie analizy i przemiany na połączenie 4-*n*-propylowe przez katalityczne uwodornianie. Związek zatem, otrzymany przez Kobert'a nie jest 4-alylo-1-fenylo-2,3-dwumetylopyrazolonem.

Związki otrzymane według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako środki lecznicze.

Przykład I. 475 części 1-fenylo-3-metylo-4-izopropylpyrazolonu miesza się dokładnie z 305 częściami siarczanu dwumetylowego i powoli ogrzewa do 125°C. Po ukończeniu reakcji, która trwa około trzech godzin dodaje się 1600 części 3 *n* ługu sodowego i gotuje dalej 30 minut. Następnie mieszając wlewa się produkt reakcji do wody, przyczem wypada 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylpyrazolon. Krystalizuje się go z eteru naftowego i uzyskuje w formie bezbarwnych kryształów, o punkcie topnienia 101 — 103°C.

Przykład II. 475 części *n*-propylpyrazolonu miesza się dokładnie z 305 częściami siarczanu dwumetylowego i ogrzewa powoli do 125°C. Po ukończeniu reakcji, która trwa około 3 godzin, zadaje się 1600 częściami 3 *n* ługu sodowego i gotuje dalej 30 minut. Następnie mieszając wlewa się produkt reakcji do wody, przyczem wypada 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-*n*-propylpyrazolon. Krystalizuje się go z mieszaniny eteru naftowego z małą ilością eteru przy

silnem chłodzeniu i otrzymuje miękkie, pierzaste kryształy o punkcie topnienia 57°C.

Przykład III. 10 części 1-fenylo-3-metylo-4-alylopyrazolonu ogrzewa się pod ciśnieniem przez 9—10 godzin do temperatury 100°C w mieszaninie 25 części alkoholu metylowego i 6 części bromku metylowego. Po odparowaniu środka rozpuszczającego dodaje się w nadmiarze ługu sodowego i wyciąga eterem część nierozpuszczalną w alkalii. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru pozostaje 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-alylopyrazolon, który przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Są to bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 52—53°C. Rozpuszczalność w wodzie w temperaturze pokojowej wynosi 3,9%. Dodatek węglanu sodu lub podgrzanie do temperatury ciała ludzkiego, obniżają znacznie rozpuszczalność w wodzie. Mieszanina żelazocyjanku potasu i chlorku żelazowego nie niebieszczeje pod wpływem alkoholowego roztworu związku.

Przez katalityczne uwodornianie 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-alylopyrazolonu otrzymuje się 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-propylpyrazolon.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-alkylpyrazolonów, znamienny tem, że 1-fenylo-3-metylo-4-*R*-pyrazolony, gdzie *R* oznacza trójczłonowy łańcuch węglowy, przeprowadza się w znany sposób zapomocą metylowania w odpowiednie 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-*R*-pyrazolony.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.