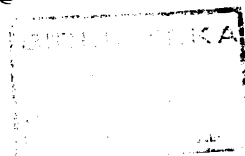


Opublikowano dnia 30 sierpnia 1957 r.



C 07 d 49/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 39833

Kl. 12 p, 8/01

J. R. Geigy A. G.

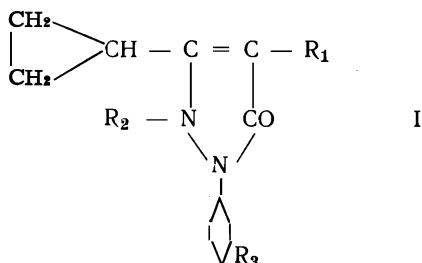
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych pirazolonu

Patent trwa od dnia 12 sierpnia 1954 r.

Pierwszeństwo: 21 sierpnia 1953 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 1-fenilo-5-pirazolonów podstawionych w położeniu 3. Dotychczas nie znano 1-fenilo-3-cyklopropylo-5-pirazolonów o ogólnym wzorze



w którym R_1 oznacza wodór, niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową, grupę aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową.

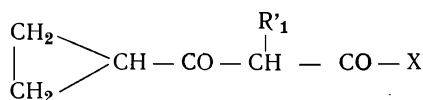
R_2 — wodór albo niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową i

R_3 — wodór, niskocząsteczkowe grupy alkilowe albo grupę alkoksy.

Stwierdzono, że związki te posiadają doskonałe właściwości analgetyczne, przeciwgorączkowe i anty-

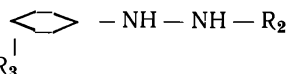
flogistyczne, a poza tym częściowo stanowią cenne materiały wyjściowe przy wytwarzaniu dalszych związków leczniczych.

Związki te można wytworzyć kondensując zdolną do reakcji pochodną kwasu cyklopropanokarbonylowego o ogólnym wzorze

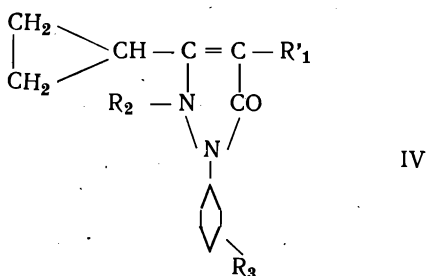


w którym R'_1 oznacza wodór albo niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową a

X — resztę dającą się odszczepić w czasie reakcji, np. resztę alkoksy, grupę aminową albo fenylaminową, z arylohydrazyną o ogólnym wzorze

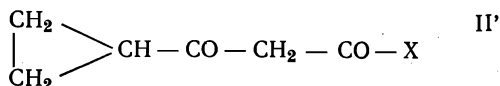


w którym R_2 i R_3 posiadają znaczenie podane powyżej, na związek o ogólnym wzorze

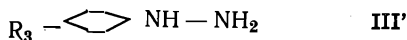


O ile to jest pożądane można następnie związki, w których R'_1 i R_2 oznaczają wodór, przeprowadzać w odpowiednie 4-alkilozwiązki przez kondensację z niskocząsteczkowym alifatycznym oksozwiązkiem i jednoczesną albo następującą potem redukcję. Można również o ile to jest pożądane następnie, albo zamiast tego, przez traktowanie środkiem alkilującym wprowadzać do związków w których R_2 oznacza wodór, resztę alkilową albo alkenylową R_2 , albo też związki, w których R'_1 oznacza wodór, przeprowadzać sposobami znanymi w odpowiednie związki 4-aminowe, 4-alkiloaminowe albo 4-dwu-alkiloaminowe.

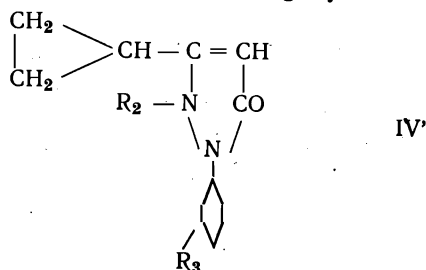
Kondensację estrów kwasu cyklopropanokarbilo-octowego o ogólnym wzorze II z arylohydrazynami o ogólnym wzorze III na pochodne pirazolonu o ogólnym wzorze IV można przeprowadzić podobnie do kondensacji estrów kwasu acetylooctowego z arylohydrazynami. Stosuje się przy tym jako materiał wyjściowy pochodne kwasu cyklopropanokarbilo-octowego o ogólnym wzorze



to jest związki w których R_1 oznacza wodór i podaje je reakcji najkorzystniej z arylohydrazynami o ogólnym wzorze



po czym o ile to jest pożądane wprowadza się resztę alkilową R_2 tak, że otrzymuje się związki niepodstawione w położeniu 4, o ogólnym wzorze



Jako estry kwasu cyklopropanokarbilo-octowego o ogólnym wzorze II brane są pod uwagę jako materiały wyjściowe oprócz estru etylowego i metylowego kwasu cyklopropanokarbilo-octowego, na przykład ester etylowy kwasu α — cyklopropanokarbilo-propionowego / = ester etylowy kwasu α — cyklopropanokarbilo — α — metylooctowego), kwasu — masłowego, — walerianowego, — izowalerianowego, — kapronowego i allylooctowego, które łatwo można wytworzyć na przykład przez traktowanie odpowiednich alifatycznych związków chlorowcowych związkiem sodowym estru etylowego kwasu cyklopropanokarbilo-octowego. Jako arylohydrazyny o ogólnych wzorach III i III' można stosować oprócz fenylohydrazyny na przykład 2-metylo-fenylohydrazynę, 3-metylo—, 4-metylo—, 2, 4-dwu-metylo—, 2, 5-dwu-metylo—, 4-etylo—, 4-III-rzbu-tylo—, 2-metoksy—, 3-metoksy—, 4-metoksy—, 2-etoksy— i 4-etoksy-fenylohydrazynę, jak również N'-metylo— i N'-etylo-fenylohydrazynę i podobne N'-alkilo-fenylohydrazyny podstawione w pierścieniu.

Reakcja obu tych składników często następuje już podczas zmieszania ich w odpowiednim rozpuszczalniku, np. metanolu, etanolu albo zawierającym wodę etanolu, w temperaturze pokojowej i przebiega całkowicie po gotowaniu pod chłodnicą zwrotną.

Po dokonanej cyklizacji można, o ile to jest pożądane, wprowadzić resztę alkilową R_1 , przez kondensowanie związku o ogólnym wzorze IV', w którym R_2 oznacza wodór, z niskocząsteczkowym alifatycznym okso-związkiem, najlepiej z ketonem, z acetonem, metyloetyloketonem albo dwuetyloketonem, i jednoczesne albo późniejsze uwodornianie.

Resztę alkilową R_2 można także wprowadzić w znany sposób przez traktowanie produktu kondensacji o ogólnym wzorze IV, w którym R_2 oznacza wodór, środkiem alkilującym takim jak siarczan dwumetylowy albo dwuetylowy, jodek metylu, bromek etylu, propylu, albo allylu, w obecności lub bez obojętnego organicznego rozpuszczalnika i następną przeprowadzenie powstałego czwartorzędowego produktu reakcji, na przykład przez ogrzewanie z ługiem sodowym, w pożądany 1-arylo-2-alkilo-3-cyklopropylopirazon-5.

Związek trzeciorzędowy można także bezpośrednio otrzymać działając na związek o ogólnym wzorze IV związkiem alkilującym, w obecności środka wiążącego kwas, na przykład siarczanem

dwumetylowym albo dwuetylowym w obecności ługu sodowego. Obydwie odmiany sposobu różnią się nie rodzajem użytych reagentów, lecz tylko kolejnością ich stosowania, przy czym działa się na związek o ogólnym wzorze IV albo najpierw środkiem alkilującym a potem substancją zasadową, albo obydwa jednocześnie.

Aby wprowadzić reszty zasadowe w położenie 4 można związki o wzorze IV' przeprowadzić na przykład w znany sposób w ich 4-nitrozo — albo 4-nitrozwiązki, te przeprowadzić przez redukcję, ewentualnie w obecności alifatycznych ketonów albo aldehydów, w 4-aminozwiązki, 4-alkiloaminozwiązki lub 4-dwualkiloaminozwiązki i o ile to jest pożądane zastąpić w grupie aminowej lub alkiloaminowej obecne atomy wodoru, tak jak atom wodoru R_2 , resztą alkilową.

Grupę nitrozową można wprowadzić na przykład za pomocą kwasu azotowego, to jest za pomocą azotynów metali alkalicznych w obecności kwasu albo za pomocą azotynów alkilowych, jak na przykład azotynu amyłowego. Wprowadzenie grupy 4-nitro do związków o niepodstawionym położeniu 2, można przeprowadzić bezpośrednio za pomocą ogrzanego kwasu azotowego. Jeżeli jednak w położeniu tym znajduje się reszta alkilowa to trzeba związek 4-nitrowy wytworzyć ze związku 4-nitrozoowego, co jednak jest kłopotliwe.

Poniżej podano najważniejsze odmiany wyżej określonych sposobów już po wprowadzeniu grupy nitrozowej albo nitrowej.

Związki 4-nitrozo albo 4-nitro można przemienić za pomocą środka redukującego w 4-aminozwiązki i te, jeżeli jest to pożądane, jedno— albo dwualkilować. Resztę alkilową R_2 można podobnie wprowadzić przez alkilowanie, o ile wprowadzenie jej nie nastąpiło już po cyklizacji.

Środkami redukującymi mogą być na przykład cynk i kwas octowy albo katalitycznie aktywowany wodór.

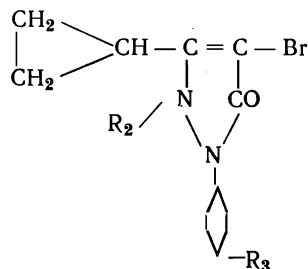
Jako katalizatory nadają się na przykład platyna na siarczanie barowym, albo katalizatory niklowe i kobaltowe. Odpowiednimi środkami alkilującymi są na przykład haloidki alkilów, siarczany dwualkilowe, estry alkilowe kwasu arylosiarkowego, jak też formaldehyd w obecności kwasu mrówkowego. Jednoalkilowanie może także odbywać się w dwóch zabiegach roboczych, przy czym najpierw przeprowadza się pierwszorzędowe związki 4-aminowe za pomocą alifatycznych związków karbonylowych

w związki 4-alkylidenoiminowe i te ostatnie traktuje środkami redukującymi.

Jeżeli jako środek redukujący dla związków 4-nitrozowych stosuje się siarczyny sodowy, to otrzymuje się, jako bezpośrednie produkty reakcji, związki 4-sulfaminowe, które można bezpośrednio jedno — albo dwualkilować; grupę sulfaminową, odszczepia się w specjalnej reakcji, o ile odszczerpienie nie nastąpiło już pod działaniem środka alkilującego.

W przypadku redukowania pochodnych 4-nitrozowych albo 4-nitrowych w obecności alifatycznych aldehydów otrzymuje się na przykład łatwo związki 4-dwumetyloaminowe, jeżeli redukcję prowadzić wodorem katalitycznie pobudzonym w obecności formaldehydu. Stosując inny alifatyczny aldehyd albo keton można otrzymać zarówno związki jedno — jak i dwualkiloaminowe.

Inny sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze I, w którym R_1 oznacza grupę aminową, alkiloaminową albo dwualkiloaminową, polega na tym, że 1-arylo-3-cyklopropylo-5-pirazolony o ogólnym wzorze IV' przeprowadza się przez zadanie molową ilości bromu i przez ewentualne dalsze traktowanie produktów reakcji wodą, w 4-bromopochodne o ogólnym wzorze



w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane powyżej, a te następnie przekształca się w związki zasadowe według wzoru I. W przypadku gdy R_2 stanowi wodór, związki 4-bromowe można otrzymać bezpośrednio przez bromowanie na przykład w lodowatym kwasie octowym. Związki w których R_2 oznacza resztę alkilową przyłączają najpierw mol bromu tworząc 3, 4-dwubromek, z którego przez ogrzewanie z wodą otrzymuje się związki 4-bromowe.

Przytoczone niżej przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. Podane w nich części oznaczają części wagowe i mają się do części objętościowych jak g do cm^3 . Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 1-fenylo-3-cyklopropylopirazon-5.

156 części estru etylowego kwasu cyklopropanokarboiloctowego, otrzymanego znanym sposobem, rozcieńcza się 100 częściami objętościowymi 80%_o go alkoholu i zadaje 108 częściami (1 mol) fenylohydrazyny, przy czym występuje szybkie silne ogrzanie. Po 3—4-godzinym dalszym ogrzewaniu na łaźni wodnej mieszaninę odstawia się do ostudzenia, przy czym krystalizuje powstały 1-fenylo-3-cyklopropylopirazon-5. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymany produkt topi się w temperaturze 115°.

Przykład II. 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylopirazon-5.

200 części (1 mol) 1-fenylo-3-cyklopropylopirazonu-5 ogrzewa się z 135 częściami (1,07 mola) siarczanu dwumetylowego, na łaźni wodnej do 95°. Z rozpoczęciem reakcji temperatura masy reakcyjnej podnosi się do 130—140°. Utrzymuje ją się na wysokości 140° w ciągu 3—4 godzin, ogrzewając na łaźni olejowej. Następnie produkt oziębiony do około 70° rozpuszcza się w 400 częściach objętościowych wody o temperaturze 70° i ogrzewa do wrzenia w ciągu 6—8 godzin. Oziębiony roztwór zadaje się 400 częściami objętościowymi 33%_o go NaOH i mieszając ogrzewa do 95° w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu skrzepnięty produkt wyciąga się benzenem i ewentualnie po destylacji pod próżnią, krystalizuje z rozcieńczonego izopropanolu. Temperatura topnienia wynosi 115°.

Przykład III. 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-izopropylopirazon-5.

Stosując zamiast estru kwasu cyklopropanokarboiloctowego w sposobie według przykładu I, ester kwasu cyklopropanokarboilo- α -izopropylooctowego otrzymuje się 1-fenylo-3-cyklopropylo-4-izopropylopirazon-5.

Podobny związek można także otrzymać przez uwodorniającą kondensację 1-fenylo-3-cyklopropylopirazonu-5 w obecności acetonu.

Przez metylowanie według przykładu II otrzymuje się 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-izopropylopirazon-5, o temperaturze topnienia 108°.

Przykład IV. 1-(p-metylofenylo)-2-metylo-3-cyklopropylopirazon-5 i 1-(m-metoksyfenylo)-2-metylo-3-cyklopropylopirazon-5.

156 części estru etylowego kwasu cyklopropanokarboiloctowego i 122 części p-metylofenylohydrazyny gotuje się w 100 częściach objętościowych 96%_o go alkoholu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Przy oziębieniu krystalizuje 1-(p-metylofenylo)-3-cyklopropylopirazon-5. Po przekrystalizo-

waniu z etanolu topi się on w temperaturze 140—141°. Przez metylowanie, podobnie jak w przykładzie II, otrzymuje się zeń związek 2-metylowy o temperaturze wrzenia 185—186° pod ciśnieniem 0,06 mm Hg.

W podobny sposób otrzymuje się stosując 138 części m-metoksyfenylohydrazyny, 1-(m-metoksyfenylo)-3-cyklopropylopirazon-5, o temperaturze topnienia 103—104° (z etanolu). Otrzymany zeń, analogicznie jak w przykładzie II, związek 2-metylowy wrze pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 201—205°.

Przykład V. 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-aminopirazon-5.

214 części (1 mol) 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylopirazonu-5 rozpuszcza się w 500 częściach wody i 700 częściach objętościowych kwasu octowego i nitrozuje w temperaturze — 5°, 70 częściami azotynu sodowego rozpuszczonego w 140 częściach wody.

Po odsączeniu i przemyciu wodą destylowaną otrzymuje się związek nitrozowy, który po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu topi się w temperaturze 195°.

243 części (1 mol) 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-nitrozopirazonu-5 rozpuszcza się w roztworze 350 części dwusiarczyny sodowego (100%_o) i 125 części ługu sodowego w 1200 częściach wody. Roztwór rozgrzewa się do temperatury około 50°. Po około 4 godzinach podgrzewa się go powoli do wrzenia i utrzymuje w stanie wrzenia przez 45 minut. Po oziębieniu dodaje się ostrożnie roztworu 75 części kwasu siarkowego, w 150 częściach wody i, przeprowadzając przez ciecz reakcyjną powietrze, ogrzewa ją w ciągu 30 minut do wrzenia. Po ostudzeniu uwalnia się powstałą aminę nadmiarem 33%_o go ługu sodowego i rozpuszcza w benzenie. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu i ligroiny. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 125°.

Przykład VI. 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-dwumetyloaminopirazon-5.

229 części 1-fenylo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-aminopirazonu-5 rozpuszcza się w 1000 częściach wody i ogrzewa z 250 częściami 30%_o go formaldehydu i 345 częściami 100%_o go kwasu mrówkowego, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 8 godzin, do wrzenia. Po ostudzeniu roztwór zadaje się nadmiarem 33%_o go ługu sodowego i powstałą aminę wyciąga toluenem.

Po odparowaniu toluenu pozostały surowy produkt przekształca się w ligroiny. Temperatura topnienia produktu wynosi 94°.

Przykład VII. 1-fenilo-3-cyklopropylo-4-allylopirazolon-5.

19,8 części estru etylowego kwasu cyklopropano-karboilo- α -allylooctowego (temperatura wrzenia 135° pod ciśnieniem 25 mm Hg, otrzymamy ze związku sodowego estru etylowego kwasu cyklopropano-karboilooctowego i bromku allylu) i 10,8 części fenylohydrazyny zadaje się 10 częściami objętościowymi 96%-ego alkoholu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się alkohol i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. 1-fenilo-3-cyklopropylo-4-allylopirazolon-5 destyluje pod ciśnieniem 0,006 mm Hg w temperaturze 148—151°.

Przez metylowanie analogicznie jak w przykładzie II, otrzymuje się zeń 1-fenilo-2-metylo-3-cyklopropylo-4-allylopirazolon-5.

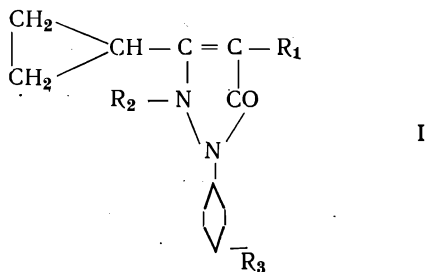
Przykład VIII. 1-fenilo-2-allylo-3-cyklopropylopirazolon-5.

20 części 1-fenilo-3-cyklopropylopirazolonu-5 ogrzewa się z 13,5 częściami bromku allylu i 200 częściami objętościowymi benzenu w rurze zatopionej, w ciągu 5 godzin, do temperatury 150°. Po oziębieniu część nierozpuszczoną w benzenie rozpuszcza się w wodzie, roztwór wody alkaliczkuje i wytrącony produkt wyciąga eterem.

Po odparowaniu eteru pozostałość destyluje się w wysokiej próżni.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirazolonu, znamienny tym, że w celu wytworzenia związków o ogólnym wzorze

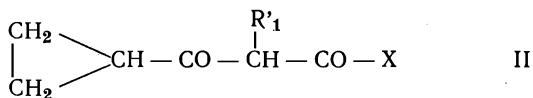


w którym R_1 oznacza wodór, niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową, grupę ami-

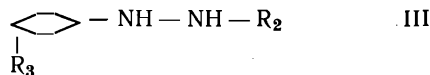
nową, alkiloaminową albo dwualkiloaminową R_2 — wodór, niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową, a

R_3 — wodór, niskocząsteczkowe grupy alkilowe albo alkoksygrupę,

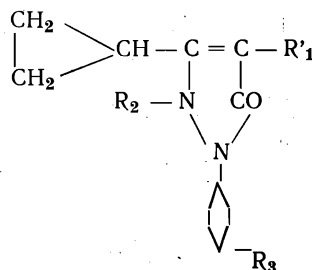
kondensuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu cyklopropano-karboilooctowego o ogólnym wzorze



w którym R'_1 oznacza wodór albo niskocząsteczkową alifatyczną resztę węglowodorową, a X — resztę dającą się odszpeciwać w reakcji, z arylohydrazyną o ogólnym wzorze



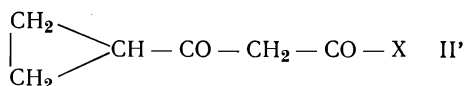
na związek o ogólnym wzorze



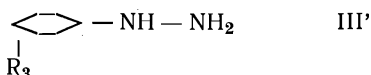
i o ile to jest pożądane, związki, w których R'_1 i R_2 oznaczają wodór, przeprowadza się następnie w odpowiednie 4-alkilo związki przez kondensację z niskocząsteczkowym, alifatycznym oksozwiązkiem i jednoczesną lub następującą później redukcję, jak również, o ile to jest pożądane, następnie, albo zamiast tego, wprowadza się do związków, w których R_2 jest wodorem resztę R_2 alkilową albo alkenylową, przez traktowanie środkiem alkilującym, i o ile to jest pożądane, związki, w których R'_1 oznacza wodór, przeprowadza w znany sposób w odpowiednie związki 4-aminowe, 4-alkiloaminowe albo -4-dwualkiloaminowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że przez kondensację zdolnej do reakcji pochodnej

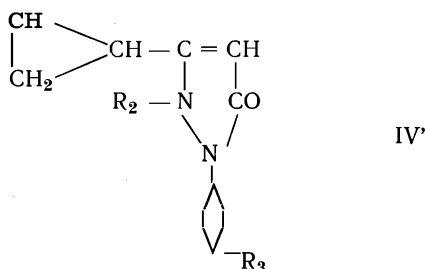
kwasu cyklopropanokarbonylooctowego o ogólnym wzorze



z arylohydrazyną o ogólnym wzorze



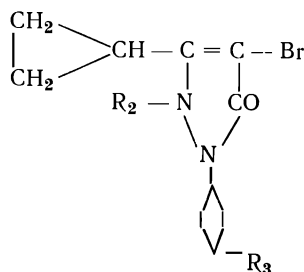
i ewentualnie przez następne traktowanie niskocząsteczkowym środkiem alkilującym wytwarza się związki o ogólnym wzorze,



w którym R_2 i R_3 posiadają znaczenie podane w zastrz. 1, i związki te w znany sposób przekształca w związki 4-nitrozowe albo 4-nitrowe, te zaś redukuje się, ewentualnie w obecności alifatycznego ketonu albo aldehydu, na związki 4-aminowe, albo 4-alkiloaminowe albo 4-dwu-alkiloaminowe i o ile to jest pożądane w grupie aminowej lub alkilowej zastępuje się obecne atomy wodoru, tak jak atom wodoru R_2 resztą alkilową.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że związki nitrozowe redukuje się siarczynem dwusodowym, otrzymane związki sulfaminowe jako bezpośrednie produkty reakcji jedno- albo dwu-alkiluje za pomocą środka alkilującego i w pierwszym przypadku odszczepia następnie grupę sulfonową.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wytworzone sposobem według zastrz. 1 i 2, 1-arylo-3-cyklopropylo-5-pirazolony nie podstawione w położeniu 4, przekształca się w pochodne bromowe o ogólnym wzorze



w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, i te ostatnie zadaje amoniakiem albo niskocząsteczkową alkiloaminą albo dwualkiloaminą.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że do związków otrzymanych sposobem według zastrz. 1—4, w których R_2 jest wodorem, wprowadza się następnie resztę alkilową R_2 .

J. R. Geigy A.G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych