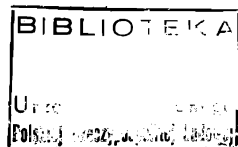


COAd 49/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43824

Kl. 12 p, 8/01

Sandoz A.G.

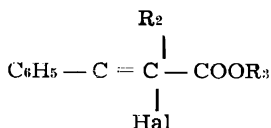
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych pirazolonu

Patent trwa od dnia 14 sierpnia 1958 r.

Pierwszeństwo: 14 października 1957 r. (Szwajcaria).

Stwierdzono, iż można uzyskać pochodne pirazolonu, o wzorze 1, w którym R_1 oznacza: niższy alkil, a R_2 oznacza wodór lub niższy alkil, przez poddanie reakcji piperydylo-4-hydrazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie z estrami kwasu β -chlorowco- α -alkilo-trans-cynamonowego, o wzorze ogólnym



w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, Hal oznacza chlor lub brom, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową.

W myśl sposobu według wynalazku wytwarza się powyższe pochodne pirazolonowe w ten sposób, że piperydylo-4-hydrazynę o wzorze 2 zadaje się w obecności alkalicznego środka kondensującego jak np. wodorotlenku potasow-

ca, węglanu potasowca, amidu potasowca albo alkoholanu potasowca, roztworem estru kwasu β -chlorowco- α alkilo-trans-cynamonowego, o wzorze 3, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, np. benzenie, toluenie lub ksylenie i następnie ogrzewa mieszaninę w ciągu 1—8 godzin do wyższej temperatury, np. 120—145°C. Korzystnie jest przy tym przeprowadzać mieszanie składników reakcyjnych w temperaturze leżącej powyżej temperatury topnienia piperydylo-4-hydrazyny. Żądany produkt końcowy, o wzorze 1 wyosobnia się z mieszaniny reakcyjnej znanymi sposobami i oczyszcza przez krystalizację. Otrzymane według tego sposobu pochodne pirazolonowe podstawione w położeniu 1 resztą N-alkilopiperydylo-4, a w położeniu 3 grupę fenyłową są krystaliczne w temperaturze pokojowej i tworzą z kwasami nieorganicznymi i organicznymi krystaliczne sole. Posiadają one farmakodynamiczne właściwości, dzięki czemu stanowią cenne środki

lecznicze. Działają one nie posiadając praktycznie żadnej toksyczności analgetycznie i antypiretycznie, przy czym niektóre z tych połączeń przewyższają znacznie w działaniu dwumetyloaminoantypirynę różniąc się od tego preparatu w sposób dodatni, przede wszystkim pod względem toksyczności. Ponadto posiadają powyższe związki silniejsze od dwumetyloaminoantypiryny działanie potęgujące narkozę. Dzięki nieznacznemu działaniu toksycznemu przy chronicznym stosowaniu są bardzo łatwo znoszone przez organizm. Ponadto można je również stosować jako półprodukty do wyrobu środków leczniczych. Dzięki temu, że wytworzone sposobem według wynalazku pochodne pirazolonowe zawierają w położeniu 1 resztę N-alkilopiperydyłową, można je łatwo przeprowadzać z kwasami nieorganicznymi i organicznymi w rozpuszczalne w wodzie sole, odznaczające się specjalnie dobrą przyswajalnością, również w postaci stosowanej per os, np. w postaci tabletek. Ułatwia to wytwarzanie wodnych roztworów o dużym stężeniu np. roztworów do ampulek do stosowania w formie zastrzyków, co przy dotychczas znanych pirazolonach połączone było z dużymi trudnościami. W poniższych przykładach, które objaśniają sposób według wynalazku, lecz w żadnym przypadku nie stanowią ograniczenia istoty wynalazku, podane są temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia podawane są bez korekty.

Przykład I. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolon-5.

Do mieszaniny składającej się z 2,6 g (1/50 mola) N-metylopiperydylo-4-hydrazyny i 1,06 g (1/100 mola) węglanu sodowego dodaje się kroplami, mieszając w temperaturze 110° w ciągu 1 godziny roztwór 4,2 g (1/50 mola) estru kwasu β -chloro-trans-cynamonowego w 5 ml absolutnego benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 4 godzin do temperatury 120° i 1 godzinę do temperatury 135° i następnie utrzymuje w tej temperaturze jeszcze 1/2 godziny w próżni przy 12 mm Hg. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 60 ml chloroformu i 20 ml wodnego nasyconego roztworu sody. Wodną część ekstrahuje się ponownie 30 ml chloroformu, połączone wyciągi chloroformowe suszy nad siarczanem magnezowym i chloroform usuwa w próżni. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w etanolu. Podczas stania wydziela się na zimno krystaliczny 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolon-5. Po dwukrotnym przekrystalizowa-

niu w etanolu produkt topnieje w temperaturze 221—224° (rozkład). Jednobromowodorek wytwarza się przez zadawanie metanolowego roztworu 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolonu-5 wyliczoną ilością wodnego 2,05-n bromowodoru, całkowite usunięcie metanolu i wody w próżni i wysuszenie krystalicznej pozostałości w temperaturze pokojowej, w próżni, nad pięciotlenkiem fosforu. Sól rozciera się z eterem i krystalizuje po przesączeniu w mieszanie metanolu i eteru. Hygroskopijny jednobromowodorek 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolonu-5 posiada temperaturę topnienia 230—233° (rozkład).

Przykład II. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolon-5.

Do mieszaniny składającej się z 1,3 g (1/100 mola) N-metylopiperydylo-4 hydrazyny i 0,53 g (1/200 mola) węglanu sodowego wkrapla się, mieszając w temperaturze 105° w ciągu 1 godziny roztwór 2,55 g (1/100 mola) estru metylowego kwasu β -bromo-trans-cynamonowego w 3 ml absolutnego benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu 4 godzin w próżni, przy 12 mm Hg do temperatury 120°. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 30 ml chloroformu i 50 ml wodnego nasyconego roztworu sody, wytrząsa i oddziela warstwę chloroformową. Wodną część wytrząsa się jeszcze dwukrotnie każdorazowo z 20 ml chloroformu, suszy połączone wyciągi chloroformowe nad siarczanem magnezowym i odparowuje chloroform w próżni. Pozostałość rozpuszcza się we wrzącym etanolu i sączy. Przy staniu roztworu wydziela się na zimno krystaliczny 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenylpirazolon-5. Po przekrystalizowaniu w etanolu związek topnieje w temperaturze 221—223° (rozkład).

Przykład III. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-metylpirazolon-5.

Do mieszaniny składającej się z 2,6 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny i 1,06 g węglanu sodowego dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 110° w ciągu 1 godziny roztwór 4,5 g estru etylowego kwasu β -chloro- α -metylo-trans-cynamonowego w 5 ml absolutnego benzenu. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną 3 godziny w temperaturze 120°, 2 godziny w temperaturze 145° i potem jeszcze 1/2 godziny przy tejże temperaturze, w próżni 12 mm Hg. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 60 ml chloroformu i 20 ml wodnego nasyconego roztworem sody, wytrząsa i oddziela warstwę chloroformową. Wodną

część ekstrahuje się następnie jeszcze raz za pomocą 30 ml chloroformu i połączone wyciągi chloroformowe suszy nad siarczanem magnezowym i usuwa chloroform w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu na gorąco, sączy przez węgiel zwierzęcy i zagęszcza. Przy staniu na zimno wydziela się w postaci krystalicznej 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-metylopirazolon-5. Po przekrystalizowaniu w metanolu pochodna pirazonu posiada temperaturę topnienia 205—207° (rozkład).

Jednobromowoderek wytwarza się zadając roztwór metanolowy 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-metylopirazolon-5, wyliczoną ilością wodnego 2.05 n roztworu bromowodoru. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru otrzymuje się jednobromowoderek topniejący w temperaturze 172—175° (rozkład).

Przykład IV. 1-(N-metylo-piperydylo-4')-3-fenyl-4-n-propylopirazolon-5.

Do mieszaniny składającej się z 1.3 g (1/100 mola) N-metylopiperydylo-4-hydrazyny i 0.53 g (1/200 mola) węgla sodowego wkrapla się miesząc w temperaturze 110° w ciągu 1 godziny roztwór 2.5 g (1/100 mola) estru etylowego kwasu β -chloro- α -n-propyl-*trans*-cynamonowego w 3 ml abs. benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną 2 godziny do temperatury 120° i 4 godziny do 145° pozostawiając mieszaninę jeszcze 1/2 godziny w tej temperaturze, w próżni 12 mm Hg. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 40 ml chloroformu i 15 ml wodnego nasyconego roztworu sody, wytrząsa i oddziela warstwę chloroformową. Wodny roztwór ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie stosując każdorazowo 20 ml chloroformu, połączone wyciągi chloroformowe suszy nad siarczanem magnezowym i chloroform usuwa się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w izopropanolu, sączy przez węgiel zwierzęcy i zagęszcza do małej objętości. Przy staniu na zimno wydziela się w postaci krystalicznej 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-n-propylopirazolon-5. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie benzenu i eteru naftowego otrzymuje się pochodną pirazonu, o temperaturze topnienia 155—157° (rozkład).

Przykład V. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-etylopirazolon-5.

Do mieszaniny 2.6 g (1/50 mola) N-metylopiperydylo-4-hydrazyny i 1.06 g (1/100 mola) węgla sodowego dodaje się kroplami miesząc w temperaturze 110° w ciągu 1 godziny roztwór 4.8 g (1/50 mola) estru etylowego kwa-

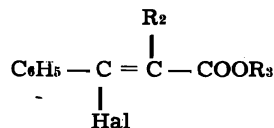
su β -chloro- α -etylo-*trans*-cynamonowego w 5 ml absolutnego benzenu. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 4 godzin w temperaturze 120°, 3 godziny w temperaturze 145° i w tej samej temperaturze przez 1/2 godziny w próżni 12 mm Hg. Po ochłodzeniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 60 ml chloroformu i 20 ml wodnego nasyconego roztworu sody, wstrząsa i oddziela warstwę chloroformową. Wodną część ekstrahuje się 20 ml chloroformu, połączone wyciągi chloroformowe suszy nad siarczanem magnezowym i chloroform usuwa w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu, filtruje i zagęszcza do małej objętości. Przy staniu na zimno wydziela się krystaliczny 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-etylopirazolon-5. Po przekrystalizowaniu w estrze octowym, izopropanolu albo mieszaninie metanolu i eteru otrzymuje się związek, o temperaturze topnienia 162—164° (rozkład).

Jednobromowoderek otrzymuje się zadając metanolowy roztwór 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-etylopirazolon-5 z obliczoną ilością wodnego roztworu 2.05 n bromowodoru. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i eteru otrzymuje się jednobromowoderek, o temperaturze topnienia 194—197° (rozkład).

Kwaśny szczawian otrzymuje się w taki sam sposób, przez zadanie etanolowego roztworu zasady obliczoną ilością roztworu etanolowego kwasu szczawiowego. Temperatura topnienia 196—198° (rozkład) z etanolu.

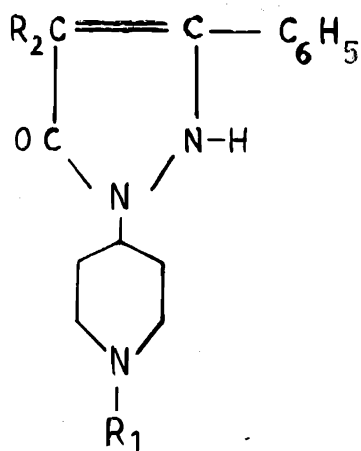
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych pirazonu, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższy alkil, a R_2 oznacza wodór lub niższy alkil, znamienny tym, że piperydylo-4-hydrazynę, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrami kwasu β -chlorowco- α -alkilo-*trans*-cynamonowego, o wzorze ogólnym:

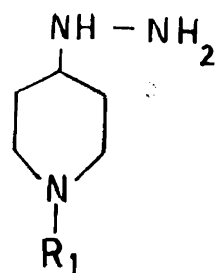


w którym R_2 posiada wyżej wymienione znaczenie, Hal oznacza chlor lub brom, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową.

Sandoz A. G.
Zastępca: dr Andrzej Au-
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2

