



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.02.74 (P. 169163)

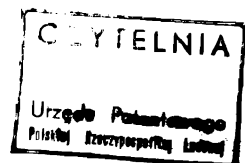
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07d 49/16

Int. Cl.²
C07D 231/46



Twórcy wynalazku: Stanisław Kotlicki, Jan Mikołajewski, Wiktor Pietrzak, Bronisław Andrzejewski, Paweł Galewski

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Pabianice, (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylaminopirazonu-5

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodoru 1-fenylo-2,3-dwumetylo 4-izopropylaminopirazonu-5.

Znane są sposoby otrzymywania 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylaminopirazonu-5 polegające na katalitycznym uwodornianiu roztworu 4-aminoantypiryny w acetonie (opis patentowy RFN nr 930328) oraz sposoby polegające na redukcyjnym alkilowaniu 4-aminoantypiryny acetonem za pomocą amalgamatu cynkowego (polski opis patentowy nr 51124).

Poważną wadą sposobu, polegającego na katalitycznym uwodornianiu stanowi to, że wymaga używania drogich szlachetnych katalizatorów łatwo ulegających zatruciu, toteż jest trudna w realizacji i nieekonomiczna.

Również niekorzystny jest sposób polegający na redukcyjnym alkilowaniu acetonem w obecności amalgamatu cynkowego, ponieważ zachodzi konieczność stosowania wysoce toksycznych soli rtęci, a proces redukcji przebiega w środowisku silnie korodującym, a mianowicie w temperaturze wrzenia kwasu solnego. Równocześnie zachodzą reakcje uboczne, powodujące emisję do atmosfery trudnych do absorpcji gazów jak wodór i propan, a pozostały będący odpadem nieprzereagowany amalgamat cynkowy stanowi poważne zanieczyszczenie środowiska.

Obecnie stwierdzono wbrew poglądom na temat małej reaktywności halogenków izopropylowych z

2

aminami, że 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylaminopirazon-5 można otrzymać w skali przemysłowej z wyższą wydajnością alkilując 4-aminoantypirynę halogenkami izopropylowymi.

5 Zgodnie z wynalazkiem reakcję alkilowania prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze około 110°C pod niewielkim ciśnieniem rzędu 2—7 atm. w obecności środków wiążących chlorowcowodór. Jako rozpuszczalniki stosuje się benzen i jego pochodne jak chlorobenzen, toluen, alkohole o 1—4 atomach węgla w cząsteczce lub inne rozpuszczalniki takie jak: aceton, woda oraz ich mieszaniny, które łatwo rozpuszczają substraty i produkt reakcji.

15 W sposobie według wynalazku można stosować substraty techniczne nie wymagające oczyszczania jak techniczną 4-aminoantypirynę. Najkorzystniej reakcja przebiega w etanolu lub izopropanolu w obecności węgla sodowego lub tlenku wapniowego, bromku izopropylu pod ciśnieniem 4 atm.

20 W celu otrzymania chlorowodoru 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylaminopirazonu-5 zawarty w roztworze poreakcyjnym 1-fenylo-2,3-dwumetylo 4-izopropylaminopirazon-5 traktuje się stężonym kwasem solnym. Wytworzony chlorowodorek 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-izopropylaminopirazonu-5 jest związkiem krystalicznym, mającym własności przeciwpalne i przeciwbólowe. Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach.

Przykład I. W 120 ml etanolu rozpuszcza się 20,3 g 4-aminoantypiryny, dodaje 8 g bezwodnego węglanu sodowego, 18,5 g bromku izopropylu i ogrzewa w aparacie ciśnieniowym do temperatury 110°C utrzymując tę temperaturę przez 4 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury 40°C dodaje się 10 ml stężonego kwasu solnego, a następnie sący oddzielając sole nieorganiczne. Otrzymany roztwór zateża się przez oddestylowanie etanolu i odstawia do krystalizacji. Po ochłodzeniu krystalizuje chlorowodorek 1-fenilo-2,3-dwumetylo-4-izopropiloaminopirazolonu-5, który przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 24 g produktu o temperaturze topnienia 203—205°C, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład II. W 120 ml alkoholu izopropylowego rozpuszcza się 50 ml wodnego roztworu zawierającego 20,3 g 4-aminoantypiryny, dodaje 8 g tlenku wapniowego, 22,5 g jodku izopropylowego i ogrzewa w aparacie ciśnieniowym do 110°C, utrzymując tę temperaturę przez 4 godziny. Następnie chłodzi się do temperatury 40°C, dodaje 10 ml stężonego kwasu solnego i sący celem oddzielenia soli nieorganicznych. Otrzymany roztwór zateża się przez oddestylowanie izopropanolu i pozostawia do krystalizacji. Wytrącony chlorowodorek 1-fenilo-2,3-dwumetylo-4-izopropiloaminopirazolonu-5 przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 24 g produktu o temperaturze top-

nienia 203—205°C, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 20,3 g 4-aminoantypiryny rozpuszcza się w 120 ml benzenu, dodaje 8 g bezwodnego węglanu sodowego, 12 g chlorku izopropylu i ogrzewa do temperatury 110°C, utrzymując tę temperaturę przez 4 godziny. Następnie chłodzi się do temperatury 40°C, dodaje 10 ml stężonego kwasu solnego i sący dla oddzielenia soli nieorganicznych. Otrzymany roztwór zateża się przez oddestylowanie benzenu i pozostawia do krystalizacji. Po wykrystalizowaniu, chlorowodorek 1-fenilo-2,3-dwumetylo-4-izopropiloaminopirazolonu-5, przekrystalizowuje się z etanolu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru 1-fenilo-2,3-dwumetylo-4-izopropiloaminopirazolonu-5, **znamienny tym**, że 4-aminoantypirynę alkiluje się halogenkiem izopropylu w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników—woda zwłaszcza w etanolu lub izopropanolu w obecności związków wiążących chlorowcowodór zwłaszcza węglanu sodowego lub tlenku wapniowego w temperaturze 80—150°C, zwłaszcza w temperaturze 110°C pod ciśnieniem odpowiadającym tej temperaturze wprowadza się stężony kwas solny i wyodrębnia chlorowodorek 1-fenilo-2,3-dwumetylo-4-izopropiloaminopirazolonu-5 przez krystalizację.