



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229 793

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 02 83
(21) PV 666-83

(51) Int. Cl.³ C 07 D 231/36

(40) Zveřejněno 28 10 83
(45) Vydáno 01 05 86

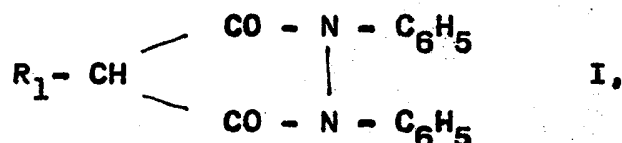
(75)

Autor vynálezu

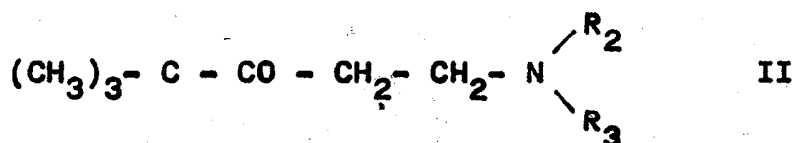
INDRUCH MIROSLAV ing.,
GABRIEL JIŘÍ dr.,
MAYER JIŘÍ ing., OLOMOUC

(54) Způsob přípravy 4-substituovaných derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu

Vynález se týká způsobu přípravy 4-substituovaných derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu obecného vzorce I



ve kterém R_1 značí skupiny 3-oxobutyl nebo 4,4-dimethyl-3-oxopentyl reakcí alkalické soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu se sloučeninami obecného vzorce II nebo vzorce III



ve kterém R_2 a R_3 značí alkyly s počtem atomů uhlíku 1 až 2 v prostředí vodných nebo bezvodých organických rozpouštědel a v přítomnosti zinku a/nebo cínu při teplotě 30 až 130 °C, přičemž množství zinku a/nebo cínu v reakční směsi se pohybuje v rozmezí 0,5 až 10,0 % hmot. vztaženo na množství nasazeného 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu.

1,2-Difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidin (Ketazon) a 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidin (Tribuzon) jsou stále významnými léčivy s účinky antirevmatickými, antiflogistickými a urikosurickými.

Je známo, že sloučeniny obecného vzorce I vznikají Michaelovou adicí methylvinylketonu nebo alkalicky rozštěpených Mannichových basí pinakolonu na alkalickou sůl 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu. Reakcí mezi 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinem a nenasycenými ketony se zabývali J.Mayer, J.Čtvrtník, O.Němeček (čs.pat. 103065), reakcí mezi 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinem a Mannichovými basemi ketonů V.Musil, B.Brůnová, O.Němeček, Z.Horáková (čs. pat.113604), V.Musil, B.Brůnová, Z.Horáková, J.Muratová, O.Němeček (čs.pat.136647), V.Musil, B.Brůnová, O.Němeček, J.Muratová (čs.pat.145219).

Reakce prováděli převážně v prostředí bezvodých organických rozpouštědel, za vyšších teplot a v přítomnosti alkalických alkoholátů. Vzniklé alkalické soli derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu se převedla do vodného prostředí a po odbarvení s karbo-rafinem se produkt okyselením vyloučil a isoloval.

Nevýhodou těchto postupů je, že produkty jsou značně znečištěny řadou vedlejších, převážně barevných látek. Ty je pak třeba obtížně, několikanásobnou krystalisací odstraňovat, aby bylo dosaženo farmaceutické kvality, samozřejmě na úkor výtěžnosti.

Pokrok v tomto směru přinášejí postupy dle a.o.č.188571 a 211296. Vzniklé 4-substituované deriváty 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu suspendované nebo rozpuštěné v prostředí bezvodého nebo vodného alkoholu ve formě alkalické soli se ihned nebo po přidání aromatického uhlovodíku okyselí kyselinou a produkty se isolují.

Nově bylo zjištěno, že proces je možno dále významně zlepšit provedením synthesy v redukčním prostředí. Za těchto podmínek se omezí vznik vedlejších látek a tím se zvýší výtěžek následných čistících operací stejně jako stabilita produktů.

Reakce se s výhodou provádí s přítomností zinku a/nebo cínu, přičemž množství zinku a/nebo cínu v reakční směsi se pohybuje v rozmezí 0,5 až 10,0 % hmot. vztaženo na množství nasazeného 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu.

Reakční směs se pak ochladí na 45 až 50 °C, okyselí se kyselinou za případného přidání aromatického uhlovodíku a po dalším ochlazení se produkt isoluje filtrací.

Tímto postupem se potlačí vedlejší oxidační a polymerační reakce, jejichž produkty mohou být příčinou snížené stability substancí. Přítomnost zbytků zinku nebo cínu v reakci není na závadu, protože se tyto kovy z produktů odstraní po okyselení ve formě rozpustných solí, resp. při rafinaci krystalisací.

Postup přípravy dle vynálezu je nenáročný, technicky schůdný, produkty se isolují ve vysoké kvalitě jako prakticky bílé, krystalické látky.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezují předmět vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

K methanolickému roztoku methylátu sodného připraveného rozpuštěním 3,45 g sodíku (0,150 mol) ve 170,0 ml methanolu se vnese 37,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu (0,150 mol), 0,9 g prachového zinku a reakční směs se vyhřeje na 60 °C. Při teplotě 58 až 62 °C se ke směsi přikape během 1 hodiny 14,8 g methylvinylketonu (0,211 mol), pak se teplota zvýší na 65 °C a reakční směs se nechá 2 hodiny míchat. Po ochlazení na 45 °C se okyselí 18,0 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, vzniklá suspence se dále ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje methanolem, vodou a vysuší při 50 °C.

Získá se 39,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu, t.j. 82,3 % th. Produkt o t.t. 126,0 až 128,0 °C (nekor. na skličku) je téměř bílý.

Příklad 2

K methanolickému roztoku methylátu sodného připraveného rozpuštěním 3,45 g sodíku (0,150 mol) ve 170,0 ml methanolu se vnese 37,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,150 mol), 1,1 g práškovitého cínu a reakční směs se vyhřeje na 58 až 61 °C. Při této teplotě se ke směsi přikape 14,8 g methylvinylketonu (0,211 mol), pak se teplota zvýší na 65 °C a směs se nechá míchat další 2 hodiny. Po ochlazení na 48 °C se okyselí 17,0 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, vzniklá suspence se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje methanolem, vodou a vysuší při 50 °C.

Získá se 38,1 g téměř bílého 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu, t.j. 78,8 % th. o t.t. 126,0 až 128,0 °C (nekor. na skličku).

Příklad 3

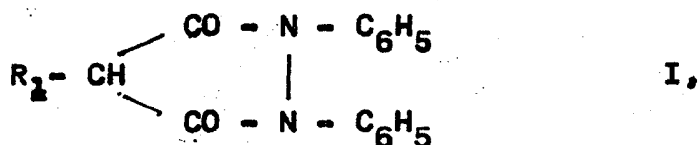
K butanolickému roztoku butylátu sodného připraveného rozpuštěním 6,5 g sodíku (0,283 mol) v 330,0 ml n-butanolu se při 20 až 30 °C přidají postupně 2,0 g práškovitého zinku, 70,3 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,279 mol) a 41,0 g 2,2-dimethyl-5-dimethylamino-3-pentanonu (0,261 mol), reakční směs se vyhřeje k varu a vaří se 3 hodiny. Po ochlazení na 45 °C se ke směsi přidá 100,0 ml toluenu a okyselí se 38,5 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, vzniklá suspence se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje methanolem, vodou a vysuší při 50 až 60 °C.

Získá se 91,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu, t.j. 96,6 % th. Produkt je téměř bílý o t.t. 145,5 až 146,5 °C (nekor. na skličku).

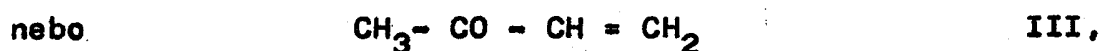
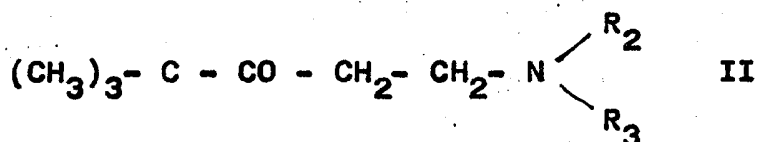
Předmět vynálezu

228 783

Způsob přípravy 4-substituevaných derivátů 1,2-difenyl-
-3,5-dioxopyrazolidinu obecného vzorce I



ve kterém R_1 značí skupiny 3-oxobutyl nebo 4,4-dimethyl-3-oxo-
pentyl reakcí alkalické soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu
se sloučeninami obecného vzorce II nebo vzorce III



ve kterém R_2 a R_3 značí alkyly s počtem atomů uhlíku 1 až 2
v prostředí vodných nebo bezvodých organických rozpouštědel
vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti zinku
a/nebo cínu při teplotě 30 až 130 °C, přičemž množství zinku
a/nebo cínu v reakční směsi se pohybuje v rozmezí 0,5 až 10,0 %
hmot. vztaženo na množství nasazeného 1,2-difenyl-3,5-dioxopyra-
zolidinu.