



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232998

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 21 07 83
(21) (PV 5469-83)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/36

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 07 86

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob zpracování 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-/4,4-dimethyl-3-oxo-
penty/-pyrazolidinu z matečných a promývacích louhů po krystalizaci

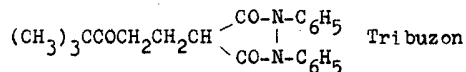
Způsob zpracování 1,2-difenyl-3,5-dioxo-
-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu
(Tribuzonu) z matečných louhů po krystalizaci.

Výroba farmaceutických substancí s účinky antirevmatickými, antiflogistickými a urikosurickými.

Technologický postup dle vynálezu zvyšuje výtěžnost reakčního procesu ze současného zachování kvality produktu.

Účelu se dosáhne, když se destilační zbytek získaný oddestilováním krystalizačních rozpouštědel po rafinaci, tvořený suspenzí Tribuzonu, event. jeho soli, přidá do reakční směsi po alkylaci 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu Mannichovou bází pinakolinu a zpracuje se běžně s hlavním podílem.

V chemii příbuzných heterocyklických sloučenin.



Vynález se týká způsobu zpracování 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)-pyrazolidinu (Tribuzonu) z metečných loughů po krystalizaci.

Tribuzon je významným léčivem s účinky antirevmatickými a antiflogistickými. Základním postupem přípravy je alkylace 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu Mannichovou bází pinakolinu. Reakce se provádí v prostředí organických rozpouštědel za vyšších teplot v přítomnosti alkalických alkoholátů (čs. pat. 113 604, čs. pat. 136 647). Nevýhodou těchto základních postupů je vznik značných množství vedlejších produktů a tím nutnost mnohonásobných čistících operací k získání vyhovujících produktů pro přípravu lékových forem. Produkty o vyšší čistotě je možno obdržet postupem dle AO č. 211 296 a zejména provedením reakce v redukčním prostředí dle autorského osvědčení č. 229 493. Tyto postupy umožnily podstatně zjednodušit čistící operace a tím zvýšit výtěžek produktu.

Surový Tribuzon je možno krystalovat za použití organických rozpouštědel s výhodou za použití nižších alifatických alkoholů, např. methanolu za event. přídavku redukčních činidel k omezení oxidačních reakcí za vyšších teplot.

Izolace produktu z metečných loughů po krystalizaci a purifikace takto získaného produktu je značně obtížná a problematická. Deriváty 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu jsou látky podléhající snadno nežádoucím přeměnám při zvýšených teplotách, např. při zahušťování metečných loughů. Kromě toho produkt z metečných loughů obsahuje i vedlejší produkty obsažené v surovém Tribuzonu. Vyčištění produktu získaného z metečných loughů je pracné a snižuje výrobní kapacitu zařízení.

Nově byl vypracován postup na využití Tribuzonu z metečných loughů po krystalizaci, kdy současně se žádoucí regenerací methanolu se destilační zbytek zpracuje v rámci stávajícího postupu přípravy Tribuzonu surového bez nároku na pracovní síly a nové zařízení za současného zvýšení efektivnosti procesu.

Podstatou postupu je destilace metečných a promývacích loughů po event. úpravě pH alkalickým činidlem s výhodou hydroxidem vápenatým. Destilační zbytek tvořený suspenzí Tribuzonu event. jeho soli se přidá do reakční směsi po alkylaci 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu Mannichovou bází pinakolinu a zpracuje se s hlavním podílem danou technologií. Čistota takto získaného produktu vyhovuje pro další zpracování na čistou substanci. Tento postup je výhodné použít v kombinaci s postupem přípravy surového Tribuzonu dle autorského osvědčení č. 229 793 neboť tento postup zaručuje vyšší kvalitu produktu.

Vyšší ekonomický efekt je možno dokumentovat faktem, že výtěžek surového produktu se zvýší o min. 6 % v podstatě za použití stejné technologie a stejného zařízení na tomto stupni.

Regenerace methanolu destilací je nutným procesem jak z hlediska ekonomiky tak z hlediska ochrany životního prostředí.

Uvedený příklad provedení ilustruje avšak nikterak neomezuje způsob provedení.

Příklad provedení

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-dioxopyrazolidinu (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 110 °C se přidá 100,0 ml toluenu a po ochlazení na 60 °C cca 75,0 ml destilačního zbytku získaného z metečných a promývacích loughů po Tribuzonu.

Destilační zbytek se získá částečným odpařením krystalizačního rozpouštědla, po krystalizaci 97,3 g Tribuzonu surového, z matečných a promývacích louhů po event. předchozí úpravě pH hydroxidem vápenatým na hodnotu 7 až 10.

Při teplotě 45 až 50 °C se reakční směs spojená s destilačním zbytkem okyselí 64,0 ml kyseliny chlorovodíkové, vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje methanolem, vodou a vysuší při 50 až 60 °C.

Získá se 97,3 až 97,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu. Produkt je téměř bílý o t. t. 144,0 až 146,0 °C (nekor. na sklíčku).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob zpracování 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu z matečných a promývacích louhů po krystalizaci a po event. úpravě jejich pH vyznačený tím, že destilační zbytek po regeneraci krystalizačního rozpouštědla se přidá do reakční směsi po alkylaci sodné soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu Mannichovou bází pinakolinu a zpracuje se společně s hlavním reakčním produktem.