



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211296

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 231/36

(22) Přihlášeno 03 09 80
(21) (PV 5983-80)

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 08 83

(75)

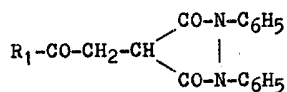
Autor vynálezu

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

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

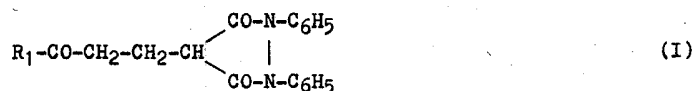
Účelem vynálezu je zlepšit kvalitu některých surových farmaceuticky účinných derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (Tribuzon, Ketazon) tak, aby bylo možno omezit počet rafinačních stupňů pro získání lékopisných produktů na minimum.

Uvedeného účelu se dosáhne uvolněním 4-substituovaných derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu z jejich alkalických solí, vzniklých při reakci okyselením konc. nebo zředěnými kyselinami v prostředí absolutního nebo vodného alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, přičemž se před nebo po okyselení k reakční směsi přidá aromatický uhlovodík s počtem atomů uhlíku 6 až 8 v množství 6 až 50 % hmot. vztaženo na množství absolutního nebo vodného alkoholu, přítomného v reakční směsi



kde R₁ značí alkyl s počtem atomů uhlíku 1 až 4.

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



ve kterém R_1 značí alkyl s počtem atomů uhlíku 1 až 4 reakcí alkalické soli 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu se sloučeninami obecného vzorce II nebo III



nebo



ve kterém R_1 značí totéž co ve vzorci I, R_2 a R_3 značí alkyly s počtem atomů uhlíku 1 až 2 v prostředí organických rozpouštědel, přičemž se ze vzniklé alkalické soli 4-substituovaného derivátu 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu přímo v reakčním prostředí uvolňuje okyselením příslušný 4-substituovaný 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidin, když se před nebo po okyselení k reakční směsi přidá aromatický uhlovodík s počtem atomů uhlíku 6 až 8 a uvolněný produkt se izoluje.

Některé z těchto sloučenin mají význačné antiflogistické a antirevmatické účinky a jsou široce používány v lékařské praxi.

Již dříve bylo známo, že uvedené sloučeniny obecného vzorce I vznikají Michaelovou addicí buď alkalicky rozštěpených ketonických Mannichovýchází za přítomnosti sloučenin s aktivním vodíkem nebo přímo při použití hotového alfa, beta nenasyceného ketonu. Reakcí mezi 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinem a Mannichovýmiázemi ketonů se zabývali V. Musil, B. Brůnová, O. Němeček, Z. Horáková (čs. pat. 113 604), V. Musil, B. Brůnová, Z. Horáková, J. Muratová, O. Němeček (čs. pat. 136 647), V. Musil, B. Brůnová, O. Němeček, J. Muratová (čs. pat. 145 219); reakcí mezi 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinem a alfa, beta nenasycenými ketony J. Mayer, J. Čtvrtník, O. Němeček (čs. pat. 103 065). Reakce prováděli převážně v prostředí bezvodého organického rozpouštědla za přítomnosti alkalických alkoholátů. Po skončené reakci rozpouštědlo odpařili, odparek rozpustili ve vodě nebo ve vodném roztoku hydroxidu sodného, roztok sodné soli odbarvili aktivním uhlím a produkt uvolnili zředěnou kyselinou.

Nevýhodou těchto postupů je, že produkty vznikají v poměrně nízkých výtěžnostech, jsou znečištěny destrukčními látkami, které vznikají termickým namáháním při izolaci. Tyto látky snižují kvalitu produktu a ten je nutno často obtížně několikanásobnou krystalizací čistit, aby bylo dosaženo farmaceutické kvality.

Pokrok v tomto směru přináší postup dle a. o. č. 188 571, kdy se addicí vzniklá sůl 4-substituovaného 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu suspendovaná nebo rozpuštěná v prostředí absolutního nebo vodného alkoholu ihned okyselí koncentrovanou nebo zředěnou kyselinou a produkt se izoluje.

V technické praxi však ani tento postup přípravy 4-substituovaného 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu nezaručuje získat v jedné další čistící operaci takový produkt, aby vyhovoval farmaceutickým požadavkům na kvalitu, které jsou neustále přísnější.

Uvedené obtíže se podařilo vyřešit způsobem přípravy dle vynálezu. Ten spočívá v tom, že po skončené reakci se vzniklá alkalická sůl 4-substituovaného 1,2-difenyl-3,5-dioxypyra-

zolidinu rozpuštěná nebo suspendovaná v prostředí absolutního nebo vodného alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 okyseli koncentrovanou nebo zředěnou kyselinou, přičemž se před nebo po okyselení přidá k reakční směsi aromatický uhlovodík s počtem atomů uhlíku 6 až 8 v množství 6 až 50 % hmot. vztaženo na množství absolutního nebo vodného alkoholu přítomného v reakční směsi.

Reakční směs se pak ochladí a produkt se izoluje filtrací.

Postup přípravy dle vynálezu je méně pracný, rychlejší a technicky schůdnější, produkt se izoluje ve vysoké čistotě a je chromatograficky prakticky jednotný. Omezi se počet rašicích operací, což znamená snížení materiálových, energetických a mzdových nákladů.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezuji předmět vynálezu.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

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 přidá postupně 70,3 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,279 mol) a 41,0 g 2,2 dimethyl-5-dimetylamino-3-pentanonu, reakční směs se vyhřeje k varu a vaří se 3 hodiny. Po ochlazení na 45 až 50 °C se ke směsi přidá 100,0 ml toluenu a okyseli se 35 ml 35% kyseliny chlorovodíkové, vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje metanolem, vodou a vysuší při 50 až 60 °C. Získá se 92,2 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl) pyrazolidinu, tj. 97,1 % th. Produkt je téměř bílý, t. t. 145,0 až 146,5 °C (nekor. na sklíčku). Po jednoduché krystalizaci z metanolu poskytne látku vyhovující farmaceutickým požadavkům na kvalitu.

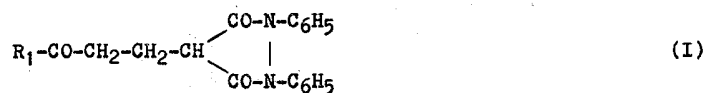
P ř í k l a d 2

K metanolickému roztoku metylátu sodného, připraveného rozpuštěním 3,45 g sodíku (0,150 mol) ve 170,0 ml metanolu se vnese 37,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,150 mol) a reakční směs se vyhřeje na 58 až 60 °C. Při této teplotě se přikape během 1 hodiny k roztoku 15,25 g metylvinylketonu (0,218 mol), pak se teplota zvýší na 65 °C a směs se nechá 2 hodiny míchat. Po ochlazení na 45 °C se okyseli 17,0 ml konc. kyseliny chlorovodíkové zředěné 153,0 ml vody, přidá se 70,0 ml xylenu, vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje metanolem, vodou a vysuší při 50 °C.

Získá se 39,7 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)parazolidinu, tj. 82,1 % th. Produkt je slabě béžový, t. t. 125,5 až 128,0 °C (nekor. na sklíčku). Po jednoduché krystalizaci ze směsi metanol-toluen-voda poskytne látku vyhovující farmaceutickým požadavkům na kvalitu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



kde R_1 značí alkyl s počtem atomů uhlíku 1 až 4 reakcí alkalické soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu se sloučeninami obecného vzorce II nebo III



nebo



ve kterém R_1 značí totéž co ve vzorci I, R_2 a R_3 značí alkyly s počtem atomů uhlíku 1 až 2 v prostředí organických rozpouštědel, kdy po skončené reakci se alkalická sůl I rozpuštěná nebo suspendovaná v prostředí absolutního nebo vodného alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 okyslí koncentrovanou nebo zředěnou kyselinou, vyznačující se tím, že před nebo po okyselení se k reakční směsi přidá aromatický uhlovodík s počtem atomů uhlíku 6 až 8 v množství 6 až 50 % hmot. vztaženo na množství absolutního nebo vodného alkoholu přítomného v reakční směsi.