



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212286

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/34

- (22) Přihlášeno 14 11 80
(21) (PV 7738-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 26 11 79
(P-219 874) Polská lidová republika
(40) Zveřejněno 30 06 81
(45) Vydáno 15 11 84

(72) Autor vynálezu

BOGUSZ JAN, LEMIESZ LUCYNA, LUSZCEWSKI JERZY a PACHOLCZYK JERZY,
ŁÓDŹ (PLR)

(73) Majitel patentu

ŁÓDZKIE ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE "POLFA", ŁÓDŹ (PLR)

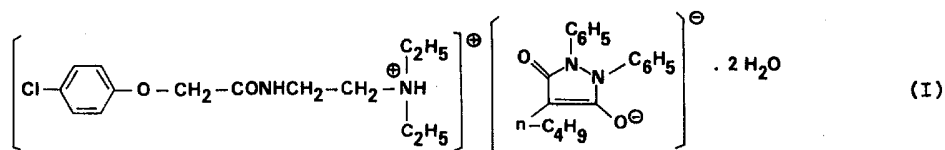
(54) Způsob výroby molekulární sloučeniny β -diethylaminoethylamidu
kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-
-difenylpyrazolidinem

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se uvede v reakci kyselina p-chlor-fenoxycetová s beta-diethylaminoethylaminem za přítomnosti 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu v nepolárním rozpouštědle při teplotě 107 až 148 °C.

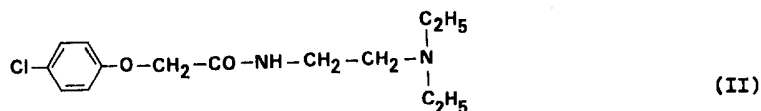
Získaná molekulární sloučenina se izoluje a čistí krystalizací z organického s vodou mísitelného polárního rozpouštědla, které obsahuje alespoň 2 moly vody na 1 mol molekulární sloučeniny.

Takto získanou molekulární sloučeninu je možno užít jako protizánětlivou a protireumatickou látku k léčebným účelům.

Vynález se týká způsobu výroby molekulární sloučeniny beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem vzorce I



K léčebným účelům se běžně užívá beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové vzorce II



a 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidin vzorce III



Obě sloučeniny vzorce II a III a molekulární sloučenina vzorce I jsou užívány jako protizánětlivá a protireumatická činidla, přičemž molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem má nižší akutní toxicitu ve srovnání s toxicitou užívanějšího 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu.

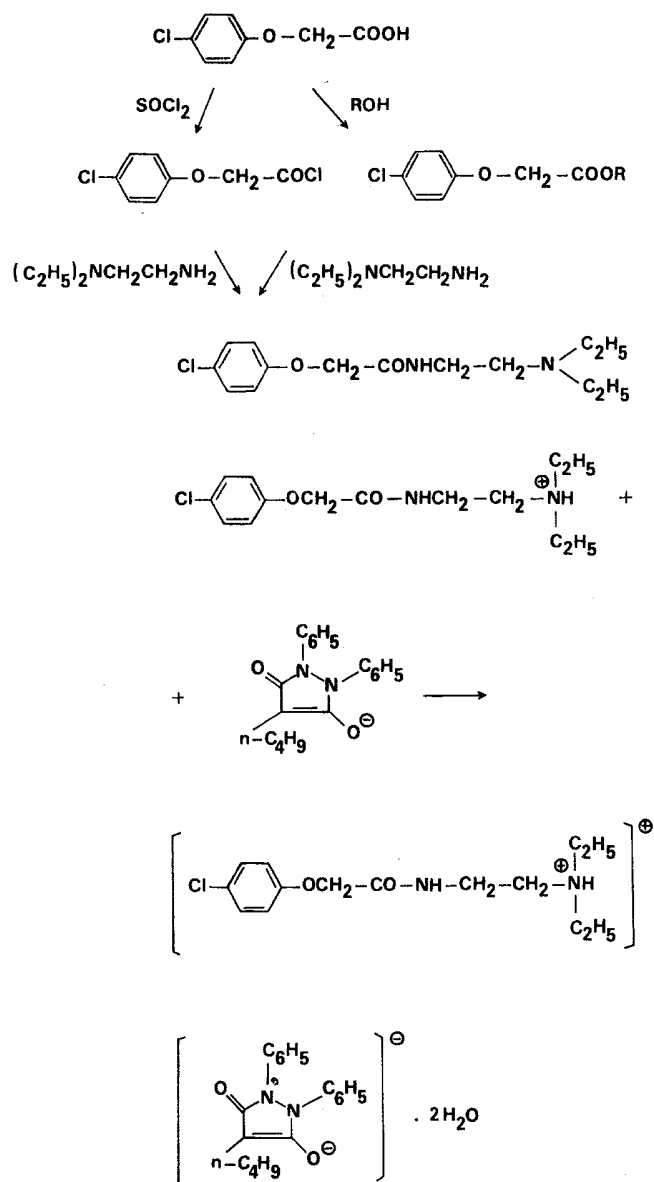
Z polského patentu č. 60 210 je znám způsob výroby molekulární sloučeniny beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem spočívající v tom, že se 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidin uvede v reakci s beta-diethylaminoethylamidem kyseliny p-chlorfenoxyoctové v ekvimolárním množství, přičemž v průběhu reakce a/nebo v průběhu izolace musí být přítomna voda v množství alespoň ekvimolárním v poměru k výslednému produktu. Beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové, který se užívá pro výrobu molekulární sloučeniny s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem je možno získat způsobem, popsaným v literatuře. Postup se provádí tak, že se kyselina p-chlorfenoxyoctová chloruje působením thionylchloridu nebo jiného vhodného chloračního činidla a získaný kyselý chlorid se kondenzuje s beta-diethylaminoethylaminem, jak bylo popsáno v britském patentu č. 942 761 nebo s beta-hydroxyethylaminem, jak bylo popsáno v NDR patentu č. 92 727.

Způsobem popsaným v britském patentu č. 942 761 je možno získat beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové kondenzací s kyselým chloridem beta-diethylaminoethylaminu, kdežto při provádění způsobu, který byl popsán v NDR patentu č. 92 727 se získává beta-hydroxyethylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové, jehož hydroxylovou skupinu je potom možno nahradit chlorem působením thionylchloridu a takto získaný beta-chloretylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové se kondenzuje s diethylaminem. Výsledkem této reakce je požadovaný 3-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxyoctové.

V průběhu působení diethylaminu na beta-chloretylamid kyseliny beta-chlorfenoxyoctové

se vytváří také 2-(p-chlorfenoxymetyl)oxazolin Δ^2 , který znečišťuje výsledný produkt. Izolace požadovaného beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové při současném odstranění svrchu uvedeného produktu se provádí tak, že se váže beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxycetové na 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidin.

Následující schéma I znázorňuje způsob výroby molekulární sloučeniny beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem vzorce I známým způsobem.



Nevýhody známého způsobu výroby beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové a jeho molekulární sloučeniny se 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-pyrazolidinem spočívají v tom, že jde o několikastupňový pracovní postup, přičemž je nutno užít chloračnického činidla, například thionylchloridu, což je nevýhodné při provádění postupu v průmyslovém měřítku.

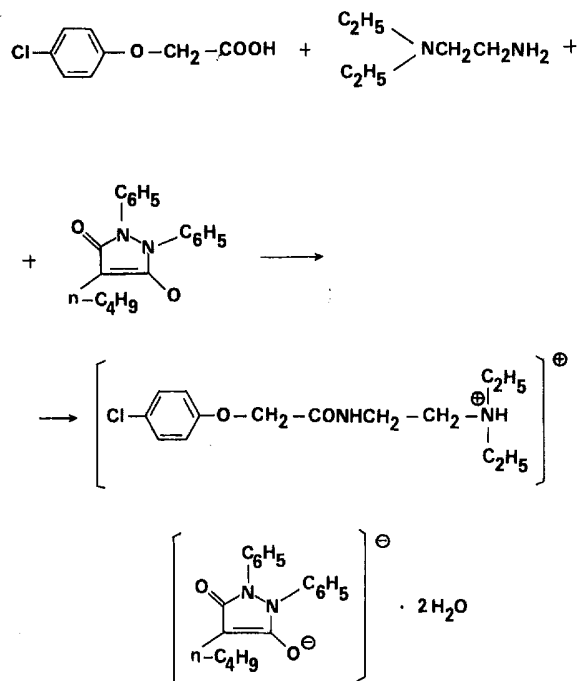
Výše uvedené nevýhody známého postupu je možno odstranit způsobem podle vynálezu.

V literatuře neexistuje žádná zmínka o tom, že by bylo možno získat beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxycetové přímým působením beta-diethylaminoethylaminu na kyselinu p-chlorfenoxycetovou, přestože způsob získávání jiných amidů obdobným způsobem je znám.

Existuje možnost získat beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxycetové tak, že se kyselina p-chlorfenoxycetová zahřívá s přebytkem beta-diethylaminoethylaminu v nepolárním rozpouštědle, například v toluenu, takto získaný beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxycetové je však silně zabarvený. Také molekulární sloučeniny s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylypyrazolidinem, získané způsobem podle polského patentu č. 60 210 má špinavě žlutou barvu, kterou není možno odstranit běžnými způsoby, například krystalizací. Tento nepříznivý výsledek je důsledkem nestálosti získaného amidu, neboť při amidaci dochází k rozkladu a vytváření sloučenin dehtové povahy.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že v případě, že se 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylypyrazolidin váže s beta-diethylaminoethylamidem kyseliny p-chlorfenoxycetové ve stavu zrodu při amidaci, která se provádí při teplotě 107 až 148 °C, je beta-diethylaminoethylamid kyseliny p-chlorfenoxycetové chráněn proti rozkladu teplem, protože při tvorbě molekulární sloučeniny stoupá jeho odolnost proti vlivu zvýšené teploty.

Podstatou způsobu podle vynálezu je tedy skutečnost, že se molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové se 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylypyrazolidinem získává v průběhu přímé amidace kyseliny p-chlorfenoxycetové s beta-diethylaminoethylaminem za přítomnosti 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylypyrazolidinu v prostředí nepolárního organického rozpouštědla při teplotě 107 až 148 °C, jak je znázorněno v následujícím schématu II.



Amidace kyseliny p-chlorfenoxyoctové způsobem podle vynálezu se provádí při použití stechiometrického množství kyseliny p-chlorfenoxyoctové a 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu, kdežto beta-diethylaminoethylaminu je možno užít ve stechiometrickém množství nebo v až 7% přebytku.

Reakční prostředí je tvořeno nepolárním organickým rozpouštědlem, s výhodou toluenem nebo xylenem.

Voda vznikající při amidaci se váže na molekulární sloučeninu amidu s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem. Po zchlazení reakční směsi na teplotu 10 až 20 °C krystalizuje výsledná molekulární sloučenina z reakčního prostředí s 1 molekulou vody. V případě, že se většina vody odstraní odpařením, dochází po zchlazení ke tvorbě olejovitého produktu, který je také možno získat oddestilováním rozpouštědla.

Surový produkt získaný ve formě hydratovaných krystalů nebo ve formě olejovité kapaliny je jen nepatrně znečištěn dehtovitými látkami. Při jeho krystalizaci z organického polárního s vodou mísitelného rozpouštědla, které obsahuje určité množství vody, je možno získat krystaly dihydratované molekulární sloučeniny o vysoké čistotě, tento výsledný produkt je vhodný pro použití k léčebným účelům.

Z organických polárních s vodou mísitelných rozpouštědel je výhodný aceton nebo etanol s obsahem alespoň 2 molů vody na 1 mol molekulární sloučeniny.

Molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem váže jednu nebo dvě molekuly vody tak silně, že k úplné dehydrataci může dojít jen při teplotách, které odpovídají teplotě varu xylenu. Je tedy možno vytvářející se molekulární sloučeninu použít jako činidlo, které váže vodu, vznikající při amidaci.

Vliv ochranného účinku 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu proti rozkladu beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové při vyšší teplotě je možno prokázat tak, že se zahřívá vzorek beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové a vzorek téhož amidu s přísadou 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu 3 hodiny na teplotu 120 °C. Etanolvé roztoky uvedených vzorků absorbují velmi různě viditelné světlo, což je důkazem různého stupně rozkladu obou vzorků a různého stupně znečištění barevnými látkami, toto znečištění je velmi vysoké v případě amidu a jen nepatrné v případě amidu s přísadou 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu.

Výhodou způsobu podle vynálezu je možno získat molekulární sloučeninu beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem v jediném stupni přímou reakcí kyseliny p-chlorfenoxyoctové, beta-diethylaminoethylaminu a 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu. Po překrystalování z hydratovaného acetonu nebo podobného rozpouštědla je možno získat vysoce čistý produkt, vhodný pro použití k léčebným účelům.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Do 200 ml toluenu se přidá 77 g 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu, 46,5 g kyseliny p-chlorfenoxyoctové a 29 g beta-diethylaminoethylaminu, načež se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Směs se vaří 8 hodin, načež se zchladí na 20 °C. Vysráží se krystaly monohydratované sloučeniny beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové se 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem.

Po filtraci a promytí toluenem se krystaly smísí při teplotě 60 °C s 80% vodným roztokem acetonu, do roztoku se přidá 252 g krystalů. Po zchlazení vykryštalizuje s 2 molekulami vody molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem, tato látka se oddělí filtrací, promyje se vodným roztokem acetonu a usuší při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 65 % získá 102 g molekulární sloučeniny.

Molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem je bílý prášek snadno rozpustný v metanolu, dimethylformamidu, dioxanu, acetonu a etanolu. Rozpustnost chloroformu je 0,5 g/10 ml. Je nerozpustná ve vodě, éteru, benzenu a toluenu. Teplota tání je 89 až 90 °C.

Roztok molekulární sloučeniny v metylalkoholu o koncentraci 0,002 % má maximální absorpci ultrafialového světla v oblasti 225 až 270, minimální absorpci při 239 μm.

P ř í k l a d 2

Ve 200 ml toluenu se rozpustí 77 g 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu, 46,5 g kyseliny p-chlorfenoxycetové a 30,5 g beta-diethylaminoethylaminu, načež se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v baňce, která je ještě opatřena zařízením pro absorpci vody. Směs se vaří 8 hodin, v průběhu této doby se odstraní přibližně 2,5 ml vody. Poté se toluen úplně oddestiluje a olejovitý zbytek se smísí při teplotě 60 °C s 80% roztokem acetonu ve vodě, užije se 252 g sloučeniny. Po zchlazení vykryštalizuje molekulární sloučenina beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem se 2 molekulami vody. Tento produkt se oddělí filtrací, promyje se vodným roztokem acetonu a suší se při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 69 % získá 108,5 g molekulární sloučeniny s vlastnostmi uvedenými v příkladu 1.

P ř í k l a d 3

Ve 220 ml xylenu se rozpustí 77 g 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu, 46,5 g kyseliny p-chlorfenoxycetové a 29 g beta-diethylaminoethylaminu, načež se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem celkem 4 hodiny.

Potom se obsah baňky zchladí na teplotu 20 °C. Z reakční směsi vykryštalizuje monohydrát beta-diethylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxycetové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem.

Výsledný produkt se oddělí filtrací a promyje xylenem a poté se krystaly smísí při teplotě 60 °C s 80% vodným roztokem acetonu, užije se 252 g krystalů. Po zchlazení se získá molekulární sloučenina jako krystaly se 2 molekulami vody, produkt se oddělí filtrací, promyje se vodným roztokem acetonu a usuší při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 66 % získá 104 g molekulární sloučeniny, jejíž vlastnosti jsou uvedeny v příkladu 1.

P ř í k l a d 4

Ve 220 ml xylenu se rozpustí 77 g 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu, 46,5 g kyseliny p-chlorfenoxyoctové a 31 g beta-dietylaminoethylaminu, načež se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v baňce, opatřené zařízením pro absorpci vody. Směs se vaří 4 hodiny, v průběhu této doby se odstraní 3,8 ml vody a teplota varu kapaliny stoupne na 148 °C.

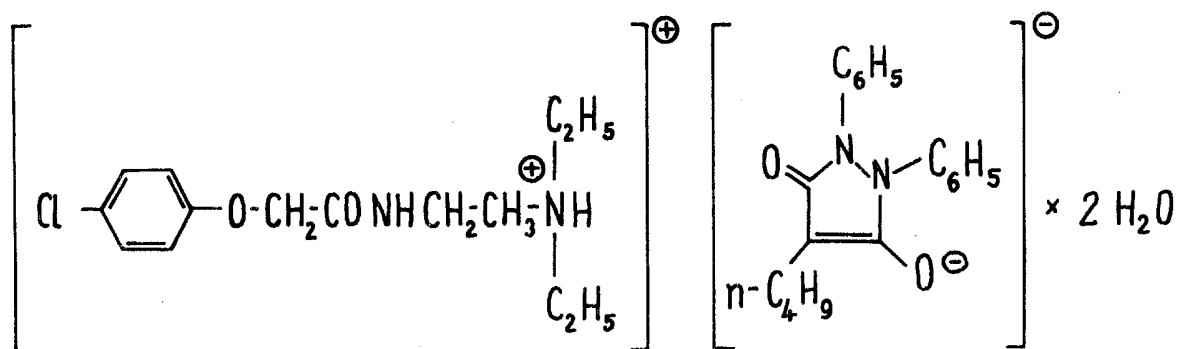
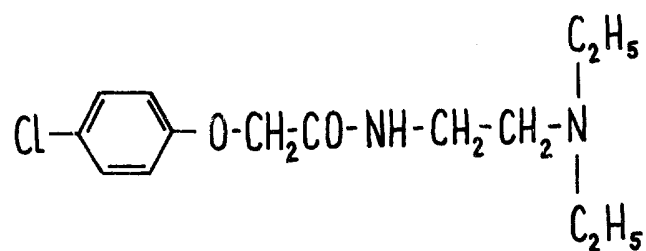
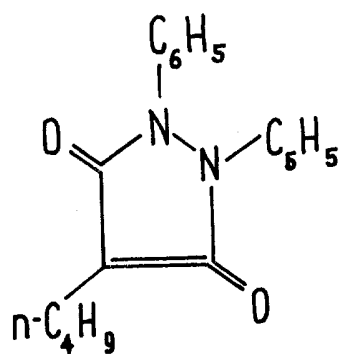
Po zchlazení reakční směsi na teplotu 20 °C se získá výsledný produkt ve formě olejovité kapaliny, která se po oddělení od xylénové vrstvy smísí s 80% vodným roztokem acetonu. Užije se 265 g olejovité kapaliny a směs se zahřeje na teplotu 60 °C.

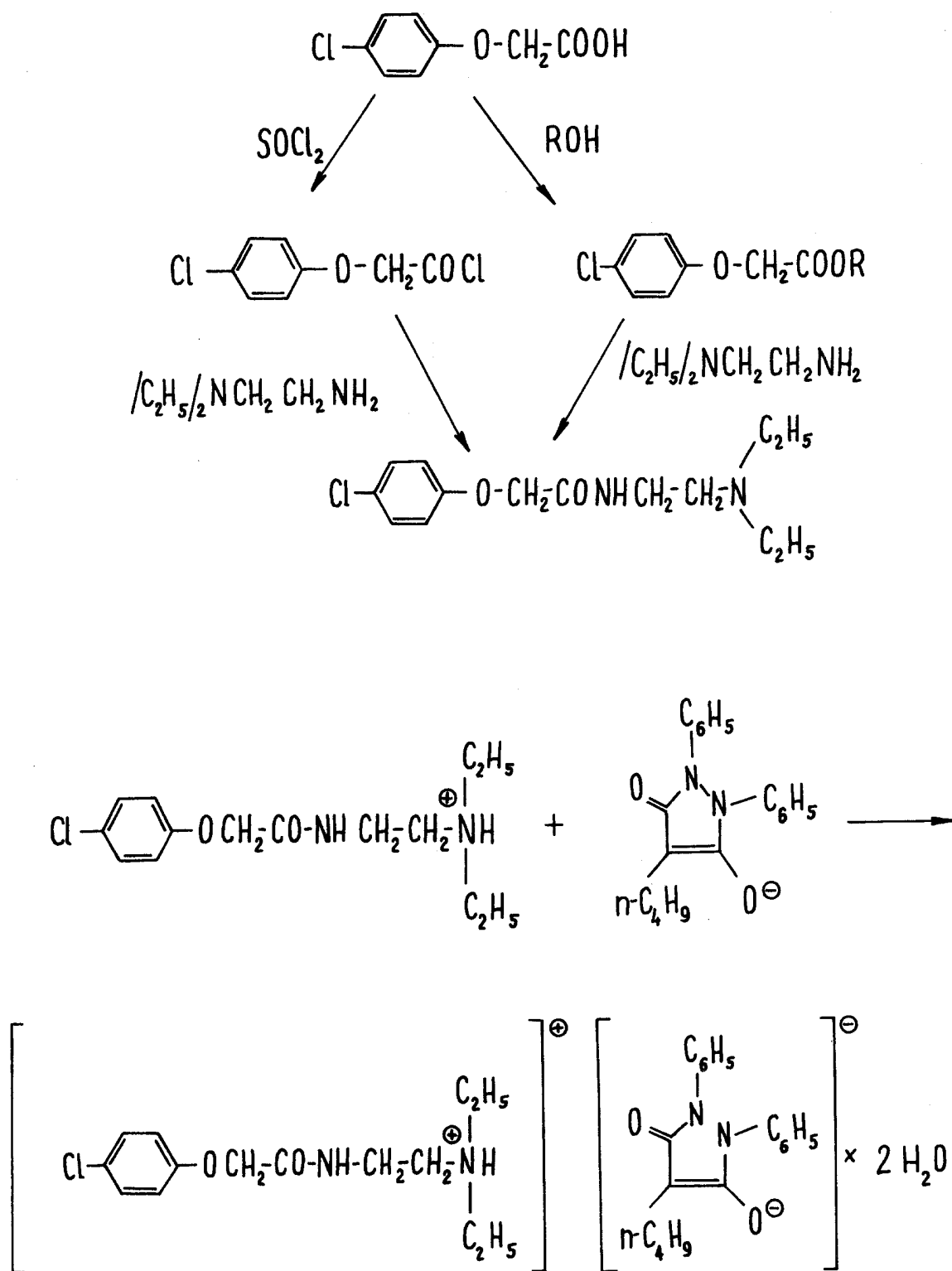
Dojde ke krystalizaci molekulární sloučeniny beta-dietylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem, tato sloučenina obsahuje 2 molekuly vody. Výsledný produkt se oddělí filtrací, promyje se vodným roztokem acetonu a usuší při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 72 % získá 114 g molekulární sloučeniny s vlastnostmi uvedenými v příkladu 1.

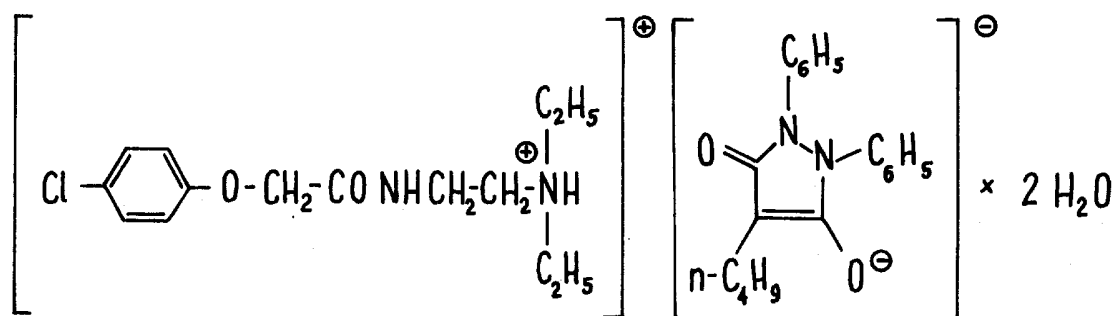
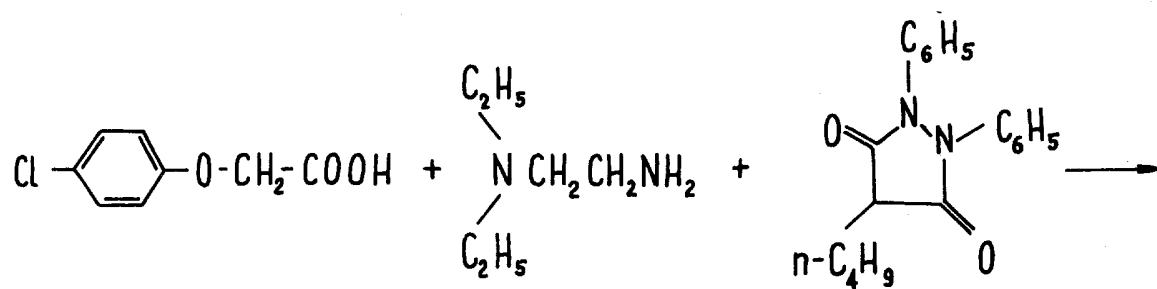
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby molekulární sloučeniny beta-dietylaminoethylamidu kyseliny p-chlorfenoxyoctové s 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinem, vyznačující se tím, že se uvede v reakci kyselina p-chlorfenoxyoctová za přítomnosti 4-n-butyl-3,5-diketo-1,2-difenylpyrazolidinu s beta-dietylaminoethylaminem, který se užije ve stechiometrickém množství nebo v až 7% přebytku v nepolárním rozpouštědle při teplotě 107 až 148 °C, získaná molekulární sloučenina se izoluje a čistí krystalizací z organického, s vodou mísitelného polárního rozpouštědla, které obsahuje alespoň 2 moly vody na 1 mol molekulární sloučeniny.

**OBR. 1****OBR. 2****OBR. 3**



SCHEMA I



SCHEMA II