



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208827

(11)

B1

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 22 02 80
(21) PV 1220 - 80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 231/36

(40) Zveřejněno 31 12 80
(45) Vydáno 19 18 05

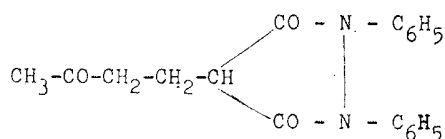
(75)

Autor vynálezu GABRIEL JIŘÍ dr., INDRUCH MIROSLAV ing. a MAYER JIŘÍ ing., OLMOUC

(54) Způsob přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu

1

Způsob přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu. Vynález se týká výroby farmaceutické substance ketazonu a řeší nový způsob přípravy významného antirevmatika, anti-logistika a urikosurika ketazonu, který umožňuje získat krystalický 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu ve vysoké čistotě a v jedné operaci s hydrolytickým odštěpením chloru, při němž získaný produkt lze lépe separovat a promýt od kyseliny sírové a dalších nečistot. Uvedeného účelu se dosáhne hydrolysou esteru kyseliny sírové s 1,2-difenyl-3,5-dioxo-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinu ve vodném prostředí za přítomnosti organického rozpouštědla s vodou se mísících nebo prakticky nemísících při němž může kapalná hydrolysační směs vytvářet dvě fáze.



Vynález se týká způsobu přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu hydrolysou esteru kyseliny sírové s 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinem ve směsi organických rozpouštědel s vodou.

1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidin (Ketofenylbutazon, Ketazon) je významné antirevmatikum, antiflogistikum a urikosurikum široce používané v lékařské praxi v různých lékových formách.

Je popsáno několik metod přípravy této látky. V průmyslovém měřítku se výlučně používá způsob přípravy přes příslušný 3-chlorkrotylový derivát; 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-chlorkrotyl)pyrazolidin (Čtvrtník J. a spol. Československá farmacie 7, 303/1958/, čs. patent č. 85 569). Působením konc. kyseliny sírové na chlor vázaný na dvojné vazbě vznikne labilní enolester kyseliny sírové s 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinem, který následující hydrolysou poskytne 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidin. Hydrolysa se běžně provádí tak, že se roztok uvedeného enolesteru kyseliny sírové v kyselině sírové za chlazení dávákuje do vody. Nevýhodou tohoto postupu je, že v první fázi dávkování vzniká olejovitá forma produktu nebo směsi produktu a výchozí látky, které se v další fázi rozptýlí a přemění ve shluky krystalů, avšak takto vzniklý produkt obsahuje veškeré nečistoty včetně produktů vedlejších reakcí. Kromě toho se v technické praxi při zvyšování koncentrace 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-chlorkrotyl)pyrazolidinu v kyselině sírové zvyšuje i měrná hmotnost reakční směsi, která pak při dávkování do vody prudce klesá k výpustí v dolní části reaktoru, kde se částečně z hydrolysovaný produkt usazuje a zabranňuje míchání a vypouštění reakční směsi.

Nově bylo zjištěno, že výše uvedené nedostatky lze odstranit, provádí-li se hydrolysa vodou za přítomnosti organických rozpouštědel. Postup je možno modifikovat tak, že se roztok esteru kyseliny sírové s 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinem v kyselině sírové dávákuje do homogenní směsi organického rozpouštědla nebo rozpouštědel s vodou. Jako vhodná organická rozpouštědla se ukázaly nižší alifatické alkoholy, aceton nebo jejich směsi. Pro čistící efekt je navíc účelné, aby voda obsahovala více než 30 % hmot. organického rozpouštědla nebo směsi uvedených rozpouštědel.

Rovněž bylo zjištěno, že hydrolysu lze provádět i za přítomnosti organických rozpouštědel, která jsou s vodou prakticky nemísitelná a vytvářejí samostatnou, oddělenou fázi. Tato rozpouštědla je možno přidat přímo k vodné fázi nebo použít již při reakci tvorby enolesteru v kyselině sírové, pokud s ní za daných podmínek nereagují. Kromě toho mohou obě fáze obsahovat i další organické rozpouštědlo nebo rozpouštědla mísitelná s jednou nebo oběma fázemi. V tomto případě bude alespoň jedna ze dvou koexistujících kapalných fází obsahovat alespoň tři složky v souladu s příslušnými rovnovážnými stavy reprezentovanými rozdělovacími koeficienty.

Způsob přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu dle vynálezu spočívá v tom, že se hydrolysa esteru kyseliny sírové s 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinu provádí ve vodném prostředí za přítomnosti organického rozpouštědla nebo směsi organických rozpouštědel s vodou se mísících nebo prakticky nemísících, přičemž může kapalná hydrolysační směs vytvářet dvě fáze. Jako rozpouštědla nebo rozpouštědel

se použije nižších alifatických alkoholů s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo acetonu, aromatických uhlovodíků s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou toluenu nebo xylenu a/nebo alifatických nebo aromatických chlorovaných uhlovodíků s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou trichlorethylenu.

Tento postup umožňuje získat krystalický 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidin ve vysoké čistotě a v jedné operaci s hydrolytickým odštěpením chloru. Získaný produkt lze též lépe separovat a promýt od kyseliny sírové a dalších nečistot. I při podstatném zvýšení koncentrace výchozí látky v kyselině sírové nastává hydrolysa a krystalizace bez jakýchkoli potíží. To umožňuje zvýšit kapacitu výrobního procesu a současně snížit množství kyseliny sírové na hmotnostní jednotku vyrobeného produktu, což má velký význam pro zlepšení kvality odpadních vod, event. snížení nákladů na jejich likvidaci.

Čistící efektivnost procesu je tak vysoká, že je možno jednostupňovou operací dosáhnout produktu vyhovujícího předepsaným podmínkám pro farmaceutické účely.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezuji předmět vynálezu.

Příklad 1

295,0 g kyseliny sírové 93,5 % hmot. se vychladí na 5 °C a za míchání se během 2,5 h k ní přidá 85,2 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-chlorkrotyl)pyrazolidinu (0,250 mol) tak, aby teplota nepřekročila 10 °C. Pak se reakční směs míchá 3 h při teplotě 5 až 10 °C.

Do předložené směsi 600 ml methanolu a 1000 ml vody vychlazené na 1 °C se přikape připravená reakční směs při 10 °C až 15 °C. Produkt, který se vyloučí se pak ještě další 3 h míchá při stejné teplotě a 1 h při 0 °C.

Suspenze pevné látky se pak odsaje, promyje 50 ml methanolu a 800 ml vody. Výtěžek 74,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu představuje 92,8 % th. Produkt je téměř bílý, t. t. 124 °C až 127 °C.

Příklad 2

300,0 g kyseliny sírové 93,5 % hmot. se vychladí na 5 °C a k ní se za míchání během 2 h přidá 85,2 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-chlorkrotyl)pyrazolidinu (0,250 mol) tak, aby teplota nepřekročila 10 °C. Pak se reakční směs míchá 3 h při teplotě 5 °C až 10 °C. Do předložené směsi 950 ml vody a 220 ml toluenu vychlazené na 0 °C se přikape připravená reakční směs při 8 °C až 12 °C. Vyloučený produkt se pak ještě 2 h míchá při stejné teplotě, pak 1 h při 0 °C a nakonec se odsaje, promyje 70 ml methanolu a 800 ml vody.

Výtěžek 73,1 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu představuje 90,7 % th. Produkt je téměř bílý, chromatograficky prakticky jednotný, t. t. 125 až 128 °C.

Příklad 3

290,0 g kyseliny sírové 93,5 % hmot. se vychladí na 5 °C a k ní se za míchání přidá během 2 h 85,2 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-chlorkrotyl)pyrazolidinu (0,250 mol) tak, aby teplota nepřestoupila 10 °C. Pak se reakční směs míchá 3 h při teplotě 5 °C až 10 °C.

Do předložené směsi 950 ml, 150 ml toluenu a 100 ml isobutanolu vychlazené na 0 °C

se přikape připravená reakční směs při 8 °C až 12 °C. vyloučený produkt se 3 h míchá při stejné teplotě a 1 h při 0 °C. Suspenze se odsaje, produkt na filtru se promyje 70 ml methanolu a 1000 ml vody.

Výtěžek 72,0 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu představuje 89,3 % th. Produkt je téměř bílý, chromatograficky prakticky jednotný, t. t. 125 °C až 128 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu hydrolysou enolesteru kyseliny sírové a 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxy-2-butenyl)pyrazolidinem vyznačený tím, že se hydrolysa provádí ve vodném prostředí za přítomnosti organického rozpouštědla nebo směsi organických rozpouštědel s vodou se mísících nebo prakticky nemísících, přičemž může kapalná hydrolysační směs vytvářet dvě fáze.
2. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako organického rozpouštědla nebo směsi organických rozpouštědel použije nižších alifatických alkoholů s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo acetonu.
3. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačený tím, že jako s vodou se prakticky nemísitelného organického rozpouštědla nebo směsi organických rozpouštědel použije aromatických uhlovodíků s počtem uhlíků 6 až 8, s výhodou toluenu nebo xylenu a/nebo alifatických nebo aromatických chlorovaných uhlovodíků s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou trichlorethylenu.