



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219205
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/36

(22) Přihlášeno 21 04 80
(21) (PV 2753-80)

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 08 85

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob čištění derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu

1

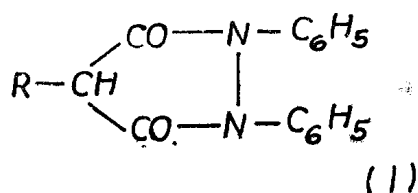
2

Vynález řeší nový způsob rafinace farmaceuticky účinných derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (Ketazon, Tribuzon), který umožňuje snížit stávající větší počet rafinačních operací pro získání lékopisných produktů a zjednodušit a ekonomizovat takto výrobu.

Uvedeného účelu se dosáhne krystalizací produktů z rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem atomů uhlíku 6 až 8 nebo ze směsi rozpouštědel složené z aromatického uhlovodíku s počtem atomů uhlíku 6 až 8, methanolu a vody, přičemž obsah vody ve směsi se pohybuje v rozmezí 3 až 20 procent hmotnosti.

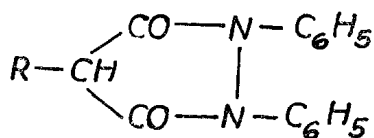
Další využití je možné v chemickém průmyslu, pokud by vyráběl sloučeniny specifikované v následujícím bodě.

Týká se čištění chemických sloučenin obecného vzorce



ve kterém R značí skupiny 3-oxobutyl nebo 4,4-dimethyl-3-oxopentyl.

Vynález se týká nového způsobu čištění derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu o-
becného vzorce I



(1)

ve kterém R značí skupiny 3-oxobutyl nebo 4,4-dimethyl-3-oxopentyl.

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 významnými léčivy s účinky antiflogistickými a antirevmatickými.

V technické praxi je velmi obtížné získat tyto látky v kvalitě, která odpovídá předepsaným podmínkám. 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinový cyklus je všeobecně velmi labilní a snadno podléhá rozkladu, při kterém se tvoří řada vedlejších, převážně zbarvených látek. Použití stabilizujících redukčních nebo antioxidačních látek eliminuje v určitém směru rozkladné reakce způsobené hlavně vzdušným kyslíkem. Běžně používaná rozpouštědla typu nižších alifatických alkoholů neposkytují v provozních podmínkách produkty vyhovující požadovaným analytickým kritériím. Kromě toho při krystalizaci 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu z těchto rozpouštědel vznikají níže tající modifikace, jako například při použití methanolu modifikace o t. t. 99 až 101 °C, při použití ethanolu modifikace o t. t. 115 až 117 °C.

V provozním měřítku se pro čištění 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu používá převážně dvoustupňový způsob s izolací příslušné sodné soli [Čs. pat. čís. 102 406 (1962)]. Tento způsob je však poměrně pracný, citlivý na kvalitu výchozího produktu a při čištění 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu se pak vůbec neosvědčil. V tomto případě je nutno použít pro dosažení požadované kvality několikanásobně opakované krystalizace. Všechny výše uvedené a v provozním měřítku aplikované postupy podstatně zvyšují materiálové a mzdové náklady výroby.

Nově bylo zjištěno, že při použití rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem uhlíků 6 až 8, tj. benzenu, toluenu a xylenů, nebo při použití tříložkové směsi s obsahem těchto aromatických uhlovodíků, kde dalšími složkami jsou methanol a voda, přičemž obsah vody v této směsi je v rozmezí 3 až 20 % hmotnostních, lze v jedné rafinační operaci dosáhnout produktu vyhovujícího farmaceutickým účelům. Při použití pouze dvousložkové směsi aromatic-

kých uhlovodíků a methanolu bylo dosaženo vysoké rafinační účinnosti, avšak za cenu relativně vysokých, cca 20% ztrát na produktu. Tento nepříznivý jev byl překvapivý, neboť krystalizace z čistého aromatického uhlovodíku nebo čistého methanolu byla realizována s přibližně polovičními ztrátami. Překvapivě bylo zjištěno, že již malý přídavek vody do směsi aromatického uhlovodíku a methanolu snižuje při krystalizaci ztráty na produktu na hodnoty pod 10 % při zachování vysoké rafinační účinnosti.

Jedna čistící operace dle vynálezu znamená úsporu jak mzdových nákladů, tak nákladů surovinových a energetických ve srovnání s dosavadními dvou a více stupňovými čistícími operacemi.

Způsob čištění derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu spočívá v tom, že se produkt za případné přítomnosti redukčních a/neb antioxidačních látek a/neb přítomnosti látek s adsorpčním účinkem krystaluje z rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem atomů uhlíku 6 až 8 nebo jejich směsí, nebo se použije směsi rozpouštědel složené z aromatického uhlovodíku s počtem atomů uhlíku 6 až 8, methanolu a vody, přičemž obsah vody ve směsi se pohybuje v rozmezí 3 až 20 % hmot. Rafinační pochod se provede rozpouštěním čištěné látky za zvýšené teploty, v případě potřeby se zfiltruje a finální produkt se po ochlazení krystalizační směsí získá filtrací nebo odstředěním.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezuji předmět vynálezu.

Příklad 1

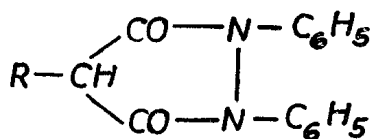
22,0 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)pyrazolidinu se při 60 až 65 °C rozpustí ve 115 ml toluenu, k roztoku se přidá 0,6 g aktivního uhlí a suspenze se po 10 min. přefiltruje. Světle žlutý filtrát se zvolna vychladí na 0 °C a při 0 až -3 °C se míchá 1 h. Vykrytalovaný produkt se odsaje, promyje 20,0 ml toluenu a vysuší. Získá se 19,85 g (90,2 % z násady) produktu o t. t. 143,0 až 144,0 °C. Produkt vyhovuje farmaceutickým požadavkům na kvalitu.

Příklad 2

25,0 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3-oxobutyl)pyrazolidinu se rozpustí při 60 až 62 °C ve směsi připravené z 22,5 ml toluenu, 42,5 ml methanolu, 6,0 ml vody, 0,18 g kyseliny L-askorbové a 0,25 g dithioničitanu sodného. Po rozpouštění se přidá do reakční směsi 0,75 gramu aktivního uhlí a suspenze se po 15 min. zahřívání na 60 až 62 °C přefiltruje, filtrát se zvolna vychladí na 0 °C a při teplotě 0 až 2 °C se míchá 1 h. Vykrytalovaný produkt se odsaje, promyje 2 x 20,0 ml methanolu a vysuší na vzduchu. Získá se 23,25 g (93,0 % z násady) bílého produktu o t. t. 126,0 až 128,0 °C, který vyhovuje všem farmaceutickým požadavkům.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění derivátů 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí skupiny 3-oxobutyl nebo 4,4-dimethyl-3-oxopentyl za případné přítomnosti redukčních a/neb antioxidačních látek a/neb za přítomnosti látek s adsorpčním účinkem, vyznačený tím, že se produkt podrobí krystalizaci z rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem atomů uhlíku 6 až 8 nebo ze směsi rozpouštědel složené z aromatického uhlovodíku s počtem atomů uhlíku 6 až 8, methanolu a vody, přičemž obsah vody ve směsi se pohybuje v rozmezí 3 až 20 % hmot.