



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45084

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne *)

Łódź, Polska

Kl. 12 p. 8/01

MKP 607d 49/08

MS

Sposób wytwarzania 3,5-dwuketo-1,2-dwufenylo-4-n-butylopirazolidyny

Patent trwa od dnia 19 lutego 1960 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,5-dwuketo-1,2-dwufenylo-4-n-butylopirazolidyny przez kondensację enolanu sodowego estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego z hydrazobenzenem.

Według dotychczas znanych sposobów potrzebny do tej reakcji enolan sodowy wytwarza się działaniem etylanu sodowego na ester dwuetylowy kwasu n-butylomalonowego i z masy reakcyjnej odpędza alkohol etylowy, którego obecność ma wpływ na ilość formy enolowej (w obecności alkoholu etylowego zaledwie kilka procent), albo przez działanie bezpośrednio sodem metalicznym na wspomniany ester dodając alkoholu tylko w takiej ilości, jaka jest potrzebna do przeprowadzenia

nieprzereagowanego sodu metalicznego w etylan sodowy. Dalszy proces — kondensację z hydrazobenzenem — prowadzono w temperaturze powyżej 100°C, mianowicie w temperaturze 150—160°C, ewentualnie w środowisku wysokowrzącego rozpuszczalnika organicznego, na przykład cykloheksanolu w autoklawie pod zwiększonym ciśnieniem, w temperaturze 160—200°C. Prowadzenie procesu kondensacji w tych warunkach jest niekorzystne ze względu na reakcję dysproporcji hydrazobenzenu, która przebiega w temperaturze powyżej 100°C z wytworzeniem azobenzenu i aniliny, powodując spadek wydajności gotowego produktu.

Otrzymywany tymi znanymi sposobami produkt był znacznie zanieczyszczony produktami rozpadu i wymagał dokładnego oczyszczenia, najpierw przez kilkakrotne i długotrwałe wytrząsanie z benzenem, odbarwianie węglem aktywnym, a w końcu przez kilkakrotną krystalizację z alkoholu etylowego. Mimo tych za-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Jerzy Gniłka, Leszek Ptaszyński, Marian Łokuciewski, Krystyna Józefiak i Jerzy Piechulski.

biegów otrzymywano produkt odpowiedni tylko do stosowania w postaci tabletek, lecz nie nadający się do iniekcji.

Sposób według wynalazku omija prowadzenie reakcji w temperaturach powyżej 100°C, dzięki czemu unika się zanieczyszczeń produktami rozpadu, z drugiej strony dzięki stosowaniu odpowiedniego środowiska umożliwione zostaje powstawanie formy enolowej w ilości rzędu kilkudziesięciu procent, co ma wpływ na wydajność procesu, która wynosi około 95%, przy czym otrzymuje się produkt odpowiedni do iniekcji.

Według wynalazku do kondensacji z hydrazobenzenem, którą prowadzi się w temperaturze poniżej 100°C stosuje się enolan sodowy estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego, otrzymany w środowisku niskowrzącego rozpuszczalnika niepolarnego, na przykład toluenu, benzenu, cykloheksanu, przy zastosowaniu alkoholu etylowego w ilości 10–20% tej ilości, która potrzebna jest do reakcji według wylczenia teoretycznego. Alkohol etylowy w tej ilości potrzebny jest tylko do rozpoczęcia reakcji, w trakcie której w miarę jej postępu powstają nowe ilości alkoholu, który z kolei reaguje z metalicznym sodem na etylan sodowy aż do wyczerpania całej stosowanej do procesu ilości metalicznego sodu. Proces kondensacji prowadzi się pod normalnym ciśnieniem również w środowisku rozpuszczalnika niepolarnego, najkorzystniej tego samego, który użyty został do otrzymania enolanu sodowego, przy czym temperaturę utrzymuje się na poziomie temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, która nie przekracza jednak 100°C. Stosuje się hydrazobenzen oczyszczony przez krystalizację z rozpuszczalników niepolarnych. Produkt kondensacji oczyszcza się najpierw za pomocą węgla aktywnego, a następnie przez krystalizację z alkoholu etylowego. Gotowy produkt posiada temperaturę topnienia 106–108°C i odpowiada wymogom Farmakopei Brytyjskiej 58, jako nadający się do iniekcji.

Podany niżej przykład wyjaśnia bliżej wynalazek.

Przykład. a) Krystalizacja hydrazobenzenu.

Do reaktora wprowadza się 150 kg toluenu technicznego, wysypuje 100 kg hydrazobenzenu technicznego, wlewając około 20 litrów wody i ogrzewając roztwór do stanu wrzenia w cią-

gu pół godziny. Następnie roztwór ten ochładza się do temperatury około 82°C i po odstaniu oddziela warstwę wodną. Następnie do roztworu wlewa się ponownie 20 litrów wody, miesza i po odstaniu znowu usuwa warstwę wodną. Toluenowy roztwór hydrazobenzenu przeprowadza się za pomocą sprężonego azotu przez filtr ciśnieniowy do krystalizatora. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C odsącza wykrystalizowany hydrazobenzen, przemycza toluenem i suszy w temperaturze do 50°C.

Wydajność czystego hydrazobenzenu wynosi 65 kg.

b) Przygotowanie aktywnej soli sodowej n-butylomalonianu dwuetylowego.

Do reaktora wciąga się 37 kg n-butylomalonianu dwuetylowego, 0,95 kg alkoholu etylowego absolutnego, 60 kg toluenu czystego, bezwodnego i przepuszczając azot przez reaktor dodaje porcjami 4 kg sodu metalicznego. Po dodaniu ostatniej porcji sodu mieszaninę ogrzewa się utrzymując wrzenie aż do całkowitego rozpuszczenia sodu.

c) Kondensacja aktywnej soli sodowej n-butylomalonianu dwuetylowego z hydrazobenzenem.

Do roztworu aktywnej soli sodowej n-butylomalonianu dwuetylowego w toluenie przygotowanej, jak w punkcie b) dodaje się 31,5 kg hydrazobenzenu otrzymanego w sposób podany w punkcie a) i ogrzewa we wrzeniu utrzymując lekki zwrot przez 8 godzin. W czasie ogrzewania temperatura masy reakcyjnej obniża się stopniowo od 96° do 87°C i wtedy reakcja jest zakończona.

Do przezroczystego roztworu toluenowego dodaje się z kolei 205 litrów wody, miesza około pół godziny i utrzymując temperaturę 50°C pozostawia do rozwarstwienia. Dolną warstwę wodną spuszcza się do reaktora, dodaje około 1 kg węgla aktywnego i po wymieszaniu przetłacza na ciepło przez filtr ciśnieniowy do kotła emaliowanego. Po ochłodzeniu roztworu do około 16–18°C przy ciągłym mieszaniu (mieszadło szybkoobrotowe około 1000 obrotów na minutę) wytrąca się butapirazol za pomocą 38 kg 30%-owego kwasu octowego. Lekki, drobny osad butapirazolu o kolorze jasnokremowym odwirowuje się, przemycza wodą i krystalizuje dwukrotnie z 80%-owego alkoholu etylowego w stosunku 1:4,5. Wydajność 32,1 kg, to znaczy 61% 3,5-dwuketo-1,2-dwufenylo-4-n-butylopirazolidyny odpowiedniej do

stosowania do iniekcji, o temperaturze topnienia 106—108° C. Otrzymany produkt suszy się w temperaturze 30—35° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3,5-dwuketo-1,2-dwufenylo-4-n-butylopirazolidyny przez kondensację enolanu sodowego estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego z hydrazobenzenem, znamieny tym, że kondensację hydrazobenzenu z enolanem sodowym estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego, otrzymanym w środowisku niskowrzącego rozpuszczalnika niepolarnego prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika niepolarnego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, nie przekraczającej jednak temperatury 100° C.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się enolan sodowy estru dwuetylowego kwasu n-butylomalonowego, otrzymany przez zastosowanie alkoholu etylowego w ilości 10—20% tej ilości, która potrzebna jest do reakcji według wyliczenia teoretycznego.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że stosuje się hydrazobenzen przekrystalizowany z rozpuszczalnika niepolarnego.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że stosuje się niskowrzący rozpuszczalnik niepolarny, na przykład toluen, benzen, cykloheksan.

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne
Zastępcy: Józef Felkner & Wanda Modlibowska
rzecznicy patentowi