



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207 171

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 01 80
(21) PV 19 - 80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 231/36

(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 01 11 83

(75)

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

(54) Způsob výroby 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu

1

Vynález se týká nového způsobu přípravy 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu, který je základním meziproduktem pro přípravu známého protizánětlivého léčiva Ketofenylbutazonu tj. 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-oxobutyl)pyrazolidinu (Čs. patent 85569).

1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidin se v technickém měřítku s výhodou připravuje alkylací sodné soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu 1,3-dichlorbuténem 2 ve vodném prostředí za ev. přidání alkoholu./Čtvrtník J. a spol., Českoslov. farm. 7, 303(1958)/.

Takto získaný surový produkt je však značně znečištěn vedlejšími, silně zbarvenými produkty reakce, které se při tomto způsobu přípravy kvantitativně neodstraní, protože produkt se vyděluje z reakční směsi v amorfnní formě, která má velkou adsorpční schopnost. Silně zbarvený produkt izolovaný z vody nebo ze směsi vody a organických rozpouštědel je možno rafinovat krystalizací z organických rozpouštědel pouze nedokonale a s velkými ztrátami. Některé doprovodné balastní látky způsobují pak technologické potíže v dalších stupních syntézy.

Nově bylo zjištěno, že produkt o vysoké kvalitě lze získat přímo v rámci vlastního výrobního procesu, kdy po alkylaci soli 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu 1,3-dichlorbuténem 2 se přidá k reakční suspenzi před izolací s vodou omezeně se mísící rozpouštědlo typu aromatických uhlovodíků s 6 až 8 atomy uhlíku nebo alifatických a aromatických chlo-

207 171

rovaných uhlovodíků s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou toluen nebo trichlorethylen. Rozpouštědlo se přidá k suspenzi produktu ve vodě nebo ve směsném rozpouštědle vody s organickými rozpouštědly, přičemž je nutné, aby obsah organického rozpouštědla ve vodě byl v takových mezích, aby přidáním s vodou se omezeně mísících rozpouštědel vznikla další fáze.

Dále bylo zjištěno, že je výhodné použít pro tuto fázi čištění vyděleného produktu vyšší teploty, přičemž dojde v podstatě k rekrystalizaci produktu ve fázi s vodou se omezeně mísícího rozpouštědla. Produkt se pak izoluje po ochlazení běžnými separačními metodami. Čistící proces je však možno provést i bez zvýšení teploty, kdy balastní látky přejdou do vrstvy organického rozpouštědla a produkt při separaci je lépe promývavelný.

Další výhodou postupu (uvedeného) v technickém měřítku je to, že se zamezí přechodu polymerů variabilní konsistence do odpadních vod, neboť tyto balasty jsou rozpuštěny v organické vrstvě, kterou lze po separaci snadno oddělit a po regeneraci rozpouštědla destilační zbytky spálit.

Uvedené příklady ilustrují, avšak neomezují předmět vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

K vodnému roztoku hydroxidu sodného připraveného z 1,7 g NaOH (0,042 molu) a 30,0 ml vody se přidá 10,1 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,040 molu) a míchá se do rozpuštění. Pak se teplota reakční směsi upraví na 30 až 32 °C a během 2 h se k intenzivně se míchající směsi přikape 6,1 g 1,3-dichlorbutenu 2 (0,049 molu). Poté se teplota za stálého míchání udržuje další 2 h na 30 až 32 °C a 0,5 h na 50 °C. Po uplynutí této doby se během 6 h suspenze vychladí na 20 °C. Pak se znovu vyhřeje na 50 °C a vlije se k ní 30,0 ml toluenu a reakční suspenze se vyhřeje na 0,25 h k varu, ochladí na 0 °C, odsaje a promyje 50,0 ml methanolu. Po vysušení se získá 9,0 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu, tj. 66,0 % th. Produkt je téměř bílý, chromatograficky jednotný, t. t. 165,0 až 167,0 °C.

Příklad 2

K vodnému roztoku hydroxidu sodného připraveného z 1,7 g NaOH (0,042 molu) a 30,0 ml vody se přidá 10,1 g 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinu (0,040 molu) míchá se do rozpuštění. Pak se teplota reakční směsi upraví na 30 až 32 °C, přileje se 10 ml metanolu a k míchající se směsi se přikape 6,1 g 1,3-dichlorbutenu 2 (0,049 molu) během 2 h. Poté se stejná teplota udržuje další 4 h. Pak se reakční suspenze vyhřeje na 80 až 85 °C, přileje se k ní 30 ml chlorbenzenu, na této teplotě se udržuje 0,5 h ochladí se na 0 °C, odsaje a promyje 50 ml metanolu. Po vysušení se získá 8,8 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu tj. 64,6 % th. Produkt je světle béžový, chromatograficky jednotný, t. t. 164,5 až 166,0 °C.

Příklad 3

K 29,8 ml 5,36 %ního roztoku hydroxidu sodného se přidá 10,1 g 1,2-difenyl-3,5-

-dioxopyrazolidinu (0,400 molu) a suspenze se míchá do rozpuštění. Pak se teplota upraví na 30 až 32 °C a k reakční směsi se za intenzivního míchání přikape 6,1 g 1,3-dichlorbutenu 2 (0,049 molu). Pak se teplota za stálého míchání udržuje 2 h na 30 až 31 °C a 0,5 h na 50 °C. Po pozvolném vychlazení na 20 až 22 °C se k vzniklé suspenzi přilije 25 ml trichloretylénu, vychladí se za míchání během 1 h na 0 °C, pevná látka se odsaje a promyje 50 ml metanolu. Po vysušení se získá 9,25 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu, tj. 67,9 % th. Produkt je světle béžový, chromatograficky jednotný, t. t. 163,5 až 165,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-(3'-chlorkrotyl)pyrazolidinu reakcí 1,3-dichlorbutenu 2 se solí 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu ve vodném prostředí nebo ve směsi organického rozpouštědla s vodou, vyznačující se tím, že reakční suspenze před separací se opracuje přidavkem rozpouštědla omezeně mísitelného s vodou, které vytvoří v reakčním prostředí další fázi, přičemž jako rozpouštědla se použije aromatických uhlovodíků s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou toluenu, a/nebo alifatických nebo aromatických chlorovaných uhlovodíků s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou trichloretylénu, načež se rafinovaný produkt izoluje separací.