



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.11.76 (P.193626)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 12.09.1979

Int. Cl.²
C07D 311/30

Twórcy wynalazku: Antoni Dutkiewicz, Wiesław Lewenstein, Tadeusz Gorta, Elżbieta Ran, Teofila Grzegorzewska

Uprawniony z patentu: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”
P.P., Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 7-/karboetoksymetoksy/-flawonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 7-/karboetoksymetoksy/-flawonu, środka leczniczego znanego pod międzynarodową nazwą „Efloksatum” i mającego zastosowanie w medycynie jako rozszerzający naczynia wieńcowe lek nasercowy i układu krążenia.

Dotychczas była znana metoda wytwarzania tego preparatu opatentowana przez włoską firmę Recordati w wielu krajach, między innymi w Republice Federalnej Niemiec (opis patentowy nr 1059916).

Produkcja według tej metody przewidywała aż pięć przejść (etapów) syntezy: acetylacja, estryfikacja, benzoilowanie, przegrupowanie ketonu i cyklizacja. Wadą tej metody jest stosunkowo duża ilość przejść, co łącznie z dotychczas stosowanym sposobem oczyszczania surowego produktu końcowego przez trzykrotną krystalizację z alkoholu etylowego, pociąga za sobą duży nakład robocizny i mniejszą wydajność procesu. Następną poważną wadą tej metody było stosowanie pirydyny, substancji silnie toksycznej.

Powyższe wady i niedogodności procesu usuwa całkowicie sposób według wynalazku, który nie tylko eliminuje całkowicie toksyczną pirydynę, ale także upraszcza znacznie proces produkcyjny jak i sposób oczyszczania produktu końcowego, przez co zmniejsza nakład robocizny oraz poważnie zwiększa wydajność o około 20%.

Proces produkcyjny metodą według wynalazku

2

zostaje ograniczony do trzech niezbędnych przejść: otrzymywanie dwuketonu, cyklizacja i eteryfikacja. W toku syntezy otrzymuje się jako półprodukt 7-hydroksyflawon, co pozwala na skrócenie cyklu produkcyjnego. Dotychczasową metodę oczyszczania produktu końcowego przez kilkakrotną krystalizację z alkoholu etylowego zastąpiono oczyszczaniem przez kompleks z moczynikiem, rozkład tego kompleksu i następnie jednorazową tylko krystalizację.

Dzięki wynalazkowi osiąga się zmniejszenie nakładu robocizny, oszczędność zużycia surowców, jak i wzrost wydajności całego procesu.

Przykład. 10 g 2-hydroksy-4-benzoiloksy-2'-benzoiloacetofenonu otrzymanego w ogólnie znany sposób, zadaje się 50 g kwasu octowego lodowatego i 15,3 g kwasu siarkowego stężonego. Całość ogrzewa się do temperatury około 100°C, miesza przez jedną godzinę po czym wylewa na lód. Następnie 10 g otrzymanego w powyższy sposób 7-hydroksyflawonu rozpuszcza się w 186 ml. alkoholu etylowego bezwodnego, dodaje 7,6 g bromoocetanu etylu, 4,5 g węglanu sodu 0,6 g jodku sodu, całość ogrzewa w temperaturze wrzenia przez siedem godzin i wylewa na lód.

Otrzymany surowy produkt końcowy rozpuszcza się w ilości 40 g w 240 ml. benzenu, dodaje wodny roztwór mocznika (32,4 g w 80 ml. wody) i całość ogrzewa się w temperaturze 65°C przez cztery godziny. Następnego dnia osad odsąca

się, przemywa benzenem, maceruje benzenem w ilości 240 ml. Po odsączeniu osad zadaje się 145 ml. 6% roztworu kwasu solnego i miesza przez dwie godziny. Z kolei osad odsącza się i przemywa wodą do odczynu obojętnego, a po wysuszeniu krystalizuje z alkoholu etylowego skażonego acetonem w stosunku 1:15.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 7-/karboetoksymetoksy/-flawonu, **znamienny tym**, że 2-hydroksy-4-benzo-

iloksy-2'-benzoiloacetofenon cyklizuje się w obecności kwasu octowego i kwasu siarkowego w temperaturze 100°C, a otrzymany 7-hydroksyflawon eteryfikuje się bromooctanem etylu z dodatkiem 5 jako katalizatora jodku sodu w środowisku bezwodnym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że oczyszczanie surowego produktu końcowego przeprowadza się przez kompleks z mocznikiem, rozkład tego kompleksu i krystalizację z alkoholu etylowego.