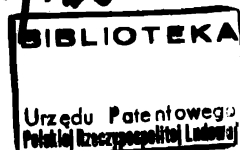


COTC 101/H2



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46349

Kl. 12 o, 14
Kl. internat. C 07 c

Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne*)
Przedsiębiorstwo Państwowe

Starogard Gdański, Polska

Sposób otrzymywania chlorowodorku estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego

Patent trwa od dnia 9 lutego 1961 r.

Kwas acetylosalicylowy jest związkiem niezbyt trwałym, to też bezpośrednie otrzymywanie jego estrów, zwłaszcza o dużym stopniu czystości napotyka na trudności.

Opublikowana metoda otrzymywania chlorowodorku estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego (Z. Jarzmannowska i Z. Orchowicz — Acta Pol. Pharm. 13, 1, 1956) polega na przeprowadzeniu kwasu acetylosalicylowego w chlorek za pomocą pięciochlorku fosforu w środowisku benzyny i następnej estryfikacji dwuetyloaminoetanolem w benzenie oraz krystalizacji z bezwodnego alkoholu etylowego. Proces ten prowadzony w skali technicznej okazał się jednak uciążliwy.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Zofia Jerzmannowska, inż. Walentyna Bryk i mgr inż. Andrzej Rudnicki.

Obecnie stwierdzono, że chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego, można w dogodny sposób otrzymać podając według wynalazku łatwo dostępne estry kwasu salicylowego transestryfikacji dwuetyloaminoetanolem i następnie acetylacji bezwodnikiem kwasu octowego, przy czym otrzymany ester dwuetyloaminoetylowy kwasu acetylosalicylowego przeprowadza się w chlorowodorek w środowisku bezwodnego alkoholu etylowego na syconego chlorowodorem.

Sposobem według wynalazku transestryfikację np. salicylanu fenylu dwuetyloaminoetanolem przeprowadza się łatwo już w temperaturze 40 — 50°C i pod normalnym ciśnieniem, uzyskując wydajność sięgającą 90 — 95% teorii, natomiast transestryfikację estrów alkoholi alifatycznych kwasu salicylowego, która jak stwierdzono w normalnych warunkach zachodzi trudno i z

bardzo niską wydajnością, rzędu 14 – 20% teorii prowadzi się według wynalazku w ściśle określonych warunkach, tj. pod zmniejszonym ciśnieniem i z jednoczesnym oddestylowaniem, wydzielającego się z reakcji alkoholu, przy czym uzyskuje się wydajność 35 – 90% teorii.

Otrzymany przez transestryfikację ester dwuetyloaminoetylowy kwasu salicylowego poddaje się wprost lub po przedestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem, acetylacji bezwodnikiem kwasu octowego w temperaturze poniżej 55°C, najkorzystniej w temperaturze 40 – 50°C. Powstały dwuetyloaminoetylowy ester kwasu acetylosalicylowego destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym wytrąca się chlorowodorek, dodając roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu w nadmiarze 5 – 25%. Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego ma zastosowanie jako środek miejscowo znieczulający.

Przykład 1. Do 214 części wagowych salicylanu fenylu dodaje się 130 części wagowych dwuetyloaminoetanolu i miesza w temperaturze 40°C w ciągu 3 godzin, po czym w temperaturze 50 – 60°C w ciągu około 2 godzin. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar dwuetyloaminoetanolu oraz powstały z reakcji fenol, a w końcu w temperaturze 148 – 152°C i przy ciśnieniu 15 mm słupa Hg zbiera się ester dwuetyloaminoetylowy kwasu salicylowego. Wydajność 210 – 220 części wagowych. Do 200 części wagowych estru dwuetyloaminoetylowego kwasu salicylowego dodaje się 105 części wagowych bezwodnika kwasu octowego i ewentualnie parę kropel stężonego kwasu siarkowego, po czym mieszając ogrzewa się w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin. Następnie roztwór poddaje się destylacji pod ciśnieniem 15 mm słupa Hg, zbierając właściwą frakcję czystego estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego w temperaturze 170 – 178°C. Wydajność 205 – 210 części wagowych. Do 205 części wagowych otrzymanego estru dodaje się mieszając i silnie chłodząc, tak aby temperatura nie przekroczyła 20°C, 300 części wagowych 10%-ego roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu etylowym. Następnie całość oziębia się do temperatury – 10°C, odsącza wydzielony krystaliczny chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego i przemyna oziębionym bezwodnym alkoholem etylowym. Wydajność suchego produktu wynosi około 200 części wagowych. Produkt można jeszcze dodatkowo przekrystalizować w 250 częściach

wagowych bezwodnego alkoholu etylowego. Wydajność i rzutu wynosi 180 części wagowych suchego produktu, o temperaturze topnienia 134 – 136°C.

Przykład II. Do 132 części wagowych salicylanu metylu dodaje się 146 części wagowych dwuetyloaminoetanolu i ogrzewa w temperaturze 70 – 75°C pod ciśnieniem 100 – 120 mm słupa Hg w ciągu około 3 godzin, po czym temperaturę stopniowo podnosi się do 90°C, ciśnienie zaś obniża do około 30 mm słupa Hg. Łączny czas tej operacji trwa około 15 godzin. Następnie pod ciśnieniem 15 mm słupa Hg odestylowuje się nadmiar dwuetyloaminoetanolu oraz w temperaturze 143 – 152°C właściwą frakcję estru dwuetyloaminoetylowego kwasu salicylowego w ilości około 200 części wagowych, który przerabia się następnie jak w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu acetylosalicylowego, znamienny tym, że ester kwasu salicylowego poddaje się transestryfikacji dwuetyloaminoetanolem, a następnie acetylacji za pomocą bezwodnika kwasu octowego, po czym otrzymany ester dwuetyloaminoetylowy kwasu acetylosalicylowego przeprowadza się w chlorowodorek za pomocą alkoholu bezwodnego nasyconego chlorowodorek.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że transestryfikację estrów alifatycznych kwasu salicylowego prowadzi się pod zmniejszonym ciśnieniem, z jednoczesnym oddestylowaniem powstającego alkoholu.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że acetylację estru dwuetyloaminoetylowego kwasu salicylowego za pomocą bezwodnika octowego prowadzi się w temperaturze poniżej 55°C.
4. Sposób według zastrz. 1 – 3, znamienny tym, że ester dwuetyloaminoetanolu kwasu acetylosalicylowego działa się roztworem chlorowodoru w alkoholu bezwodnym w nadmiarze 5 – 25%.

Starogardzkie Zakłady
Farmaceutyczne

Zastępca: mgr inż. Antoni Sętek
rzecznik patentowy