



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 409 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 97 01798
(22) A bejelentés napja: 1995. 09. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
MI94A001969 1994. 09. 28. IT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/03676
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/10004

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 37/86

C 07 C 39/06

C 07 C 67/14

C 07 C 303/24

(40) A közzététel napja: 1998. 03. 02.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 12. 28.

(72) Feltaláló:
Paiocchi, Maurizio, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:
ZAMBON GROUP S. p. A., Vicenza (IT)

(74) Képviseelő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás 2,6-diizopropil-fenol tisztítására

KIVONAT

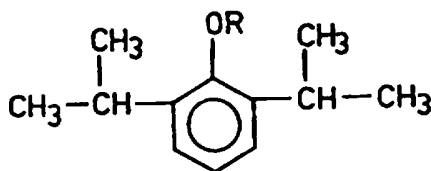
A találmány tárgya propofol tisztítására szolgáló eljárás.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy nyers propofolt karbonsavval vagy szulfonsavval reagáltatva, szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú (I) általános képletű észterre alakítják, ahol a képletben R jelentése egy karbonsav- vagy szulfonsav-maradék, majd a kapott (I) általános képletű észtert átkristályosítják, így 99,9%-os vagy ennél nagyobb tisztasági fokú észtert

kapnak, majd a kapott nagy tisztaságú terméket ezután hidrolizálják.

A találmány szerinti eljárással a kereskedelmi nyers, legfeljebb 97%-os tisztaságú termékből gyógyászati célra megfelelő, legalább 99,9%-os tisztaságú propofol állítható elő.

Az irodalmi adatok szerint a 2,6-diizopropil-fenol intravénás beadás esetén anesztetikumként alkalmazható.



(I)

A találmány tárgya eljárás 2,6-diizopropil-fenol tisztítására, közelebbről a találmány olyan tisztítási eljárásra vonatkozik, ahol a 2,6-diizopropil-fenolt karbonsavval vagy szulfonsavval kezelve észterre alakítjuk át, ezt kristályosítjuk, majd hidrolizáljuk.

A 2,6-diizopropil-fenol antioxidánsként és kémiai közbenső termékként már régebben ismert (3 271 314 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, Ethyl Corporation), szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú (olvadáspont: 18 °C).

Újabbán került ismertetésre, hogy e vegyület intravénásan beadva anesztetikus hatást mutat (1 472 793 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, Imperial Chemical Industries Limited).

A 2,6-diizopropil-fenol kereskedelemben beszerezhető vegyület, előállítása általában Friedel–Crafts-féle alkilezéssel történik fenolból és propénből kiindulva.

E szintézis eredményeként azonban a 2,6-diizopropil-fenolt nem elhanyagolható mennyiségű melléktermékkel, főleg térizomerekkel együtt, ezekkel képzett elegy formájában kapjuk.

A kereskedelmi forgalomban beszerezhető 2,6-diizopropil-fenol tisztasági foka legfeljebb 97%.

A gyógyászati alkalmazás céljára csak igen nagy tisztasági fokú 2,6-diizopropil-fenol alkalmazható, e vegyületet a továbbiakban nemzetközi, nem védett névvel propofolként említjük (Merck Index XI. kiadás, 7847. szám, 1245. oldal); a tisztasági fok legalább 99,9% vagy annál nagyobb kell legyen.

Az 5 175 376 (Leiras Oy) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból kitűnik, hogy a kereskedelmi forgalomból beszerezhető propofol tisztítása történhet frakcionált desztillálással, azonban ez egy igen nehézkes és hosszadalmas művelet, minthogy a propofol és e vegyület izomerjeinek forráspontjában mutatkozó eltérések igen csekélyek.

Az esetben is, ha igen hatásos berendezéseket alkalmaznak, a megfelelő tisztaságú termék kinyerése nem problémamentes.

E művelet nehézségeinek csökkentésére a fent említett szabadalmi leírásban propofol tisztítására szolgáló eljárást ismertetnek, amelynek során a kereskedelmi terméket frakcionált desztillálásnak vetik alá, ily módon 99,7%-os tisztasági fokkal rendelkező terméket kapnak, az utólagos átkristályosítást oldószerrel vagy anélkül végzik a propofol olvadáspontja alatti hőmérsékleten, előnyösen –20° és –10 °C közötti hőmérsékleten.

Ismereteink szerint az irodalomban nem található olyan egyéb propofoltisztítási eljárás, amellyel előállítható volna a gyógyászati alkalmazásra alkalmas tisztaságú termék.

A propofol tisztítására eljárást dolgoztunk ki, ami jelen találmány tárgyát képezi; ennek értelmében a nyers propofolt karbonsavval vagy szulfonsavval reagáltatva, szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú I általános képletű észterre alakítjuk át; az I általános képletben R jelentése karbonsav- vagy szulfonsavmaradék. Az I általános képletű észter átkristályosításával és ezt követő hidrolízisével olyan terméket ka-

punk, amelynek tisztasági foka 99,9% vagy ennél nagyobb.

Az így kapott propofol tisztasági foka alkalmas teszt a terméket a gyógyászati területen való felhasználásra.

A fentiekben alkalmazott „nyers propofol” kifejezésen olyan kereskedelemben beszerezhető propofolt értünk, amelynek tisztasági foka 97% vagy ennél alacsonyabb.

Az I általános képletű észterek előállításához olyan karbonsav vagy szulfonsav használható, amely alkalmas arra, hogy a propofolt szobahőmérsékleten szilárd észterre alakítsa át, ezen savak közül említjük meg az adott esetben szubsztituált benzoetsavat, az 1–3 szénatomos alkil-szulfonsavat vagy aril-szulfonsavat, vagy az adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilszulfonsavat.

A szubsztituált benzoetsavakra példaként említjük meg a p-metoxi-benzoetsavat, a p-klór-benzoetsavat, valamint a p-nitro-benzoetsavat.

1–3 szénatomos alkil-szulfonsavként vagy aril-szulfonsavként példaként említjük meg a metán-szulfonsavat, a p-toluol-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat, valamint az 1-naftalin-szulfonsavat. Előnyösen benzoetsavat vagy p-toluol-szulfonsavat használunk.

Az I általános képletű észterek előállítására a karbonsavakat vagy szulfonsavakat általában savhalogénid, előnyösen klorid formájában használjuk.

A reakciót általában szokásos technológiával valamely bázis, így trietil-amin jelenlétében végezzük megfelelő szerves oldószerben, mint metilén-klorid, toluol, aceton vagy tetrahidrofuran.

Az így kapott I általános képletű észtert közvetlenül átkristályosítva olyan I általános képletű terméket kapunk, amelynek tisztasága 99,9% vagy ennél nagyobb.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy különösen az esetben, ha igen alacsony tisztasági fokú nyers propofolt alkalmazunk, szükséges lehet, hogy a kívánt tisztaságú I általános képletű észterszármazék kinyeréséhez egynél több átkristályosítást végezzünk.

Mindenesetre az átkristályosítás egyszerű és meglehetősen olcsó ipari művelet.

A kristályosításhoz megfelelő oldószerként használhatók rövid szénláncú alkoholok, mint metanol, etanol, propanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol, szek-butanol vagy terc-butanol.

Különösen előnyös a metanol, izopropanol és szek-butanol alkalmazása.

Az ezt követő hidrolízist oly módon végezzük, hogy az I általános képletű észtert megfelelő szerves oldószerben, valamely bázis, előnyösen vizes alkáli-hidroxid, mint például nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében hőkezeljük.

Megfelelő oldószerként alkalmazhatunk metanolt, izopropanolt vagy dimetil-szulfoxidot.

A hidrolízis segítségével magas hozammal és nagy tisztasággal kapjuk a propofolt. Az így kapott propofolt nem szükséges további tisztításnak alávetni, a terméket szokásos technológiával desztillálva egyetlen tiszta frakciót kapunk.

A találmány szerinti tisztítási eljárás gyakorlati megvalósítása a következőképpen történik:

Mintegy 97%-os tisztaságú nyers propofolt karbon-sav- vagy szulfonsav-kloriddal kezelünk valamely bázis jelenlétében, alkalmas szerves oldószerben.

Az így kapott I általános képletű nyers szilárd észtert megfelelő oldószerből egyszer vagy többször átkristályosítjuk, ily módon 99,9%-os vagy ennél nagyobb tisztaságú terméket kapunk.

Az így kapott I általános képletű tiszta észtert ezután hidrolizáljuk, amikor is az észtert megfelelő oldószerben, vizes alkáli-hidroxid jelenlétében hőkezeljük, így propofolt kapunk.

A fázisokat elkülönítjük, csökkentett nyomáson a szerves oldószert elpárologtatjuk, a maradékot vákuumban ledesztillálva az oldószernyomokat teljes mértékben eltávolítjuk, így egyetlen tiszta frakcióban 99,9%-os vagy ennél nagyobb tisztaságú propofolt kapunk.

A találmány tárgyát képező eljárással tisztítva a propofolt, olyan terméket kapunk, amelynek tisztasági foka lehetővé teszi a termék gyógyászati alkalmazását.

A találmány szerinti tisztítási eljárásnál nincs szükség különleges műveleti feltételek kialakítására, mint például alacsony hőmérsékleten végzett átkristályosításra vagy olyan különösen nehézkes műveletekre, mint az ismételt frakcionált desztillálás.

Annak ellenére, hogy a találmány szerinti eljárásnál észterezést, átkristályosítást és hidrolízist végzünk, az eljárás összhozama igen magas, mindenképpen magasabb, mint az egyéb ismert tisztítási műveleteké.

Ezen túlmenően az a lehetőség, hogy az I általános képletű észtert egynél több átkristályosításnak is alávetjük, kívánt tisztaságú propofol kinyerését teszi lehetővé magas hozammal abban az esetben is, ha igen szennyezett nyers termékből indulunk ki.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák segítségével szemléltetjük. A példákban az alábbi rövidítést alkalmazzuk:

GLC = gáz-folyadék kromatográfia.

1. példa

2,6-Diizopropil-fenil-benzoát előállítása

217 g (2,15 mol) trietil-amint adunk 356 g (2 mol, 97%-os tisztaságú) 2,6-diizopropil-fenolnak 600 ml metilén-kloriddal készült elegyéhez, miközben az elegy hőmérsékletét 20 ± 5 °C hőmérsékleten tartjuk.

Az oldathoz keverés közben 295 g (2,1 mol) benzoil-kloridot adunk, ügyelve arra, hogy a hőmérséklet 25 °C fölé ne emelkedjen.

Az adagolás befejezte után az elegyet 4 óra hosszat keverjük.

500 ml víz hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük.

A szerves fázist 500 ml vízzel mossuk, majd vákuumban betöményítjük.

Az így kapott maradékhoz 1000 ml metanolt adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk.

Az elegyet 1 óra alatt 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd a kapott szuszpenziót 1 óra hosszat 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten hűtjük.

A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük, hideg (mintegy 0 °C hőmérsékletű) metanollal (2×100 ml) mossuk.

A kapott anyagot 40 °C hőmérsékleten vákuumban súlyállandóságig szárítjuk, így 493 g (1,75 mol) 2,6-diizopropil-fenil-benzoátot kapunk.

10 Hozam: 87,4%

GLC-tisztaság: >99,9%

Olvadáspont: 80–81 °C

2. példa

2,6-Diizopropil-fenol előállítása

450 g (1,6 mol) 2,6-diizopropil-fenil-benzoát és 800 ml metanol elegyét nitrogénáramban 58 ± 2 °C hőmérsékleten tartva oldatot képezünk.

Ehhez az oldathoz 21,5%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot (480 g, 2,58 mol) adunk mintegy 1 óra időtartam alatt, miközben az oldat hőmérsékletét 60 ± 2 °C hőmérsékleten tartjuk.

Az oldatot keverés közben ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszat (amely idő alatt a GLC-kontrollvizsgálat tanúsága szerint a hidrolízis teljes mértékben végbemegy).

Az elegyet 30–35 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd a metanol egy részét vákuumban elpárologtatjuk.

2000 ml víz és 300 ml metilén-klorid hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat vízzel (200 ml) kétszer mossuk.

A szerves fázist vákuumban betöményítjük.

35 Az így kapott nyers terméket (278,5 g) vákuumban ledesztillálva 260 g tiszta 2,6-diizopropil-fenolt kapunk (GLC-tisztaság: >99,9%).

3. példa

2,6-Diizopropil-fenol előállítása

66 g (1 mol) 85%-os kálium-hidroxid pelyhet és 141 g (0,5 mol) 2,6-diizopropil-fenil-benzoátnak 140 ml dimetil-szulfoxiddal készült elegyéhez 54 g (3 mol) vizet adunk mintegy 0,5 óra alatt, miközben az elegyet nitrogénatmoszféra alatt tartjuk.

45 Az adagolás alatt az elegy hőmérséklete 80 ± 2 °C-ra emelkedik.

Az oldatot keverés közben 1 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk (a GLC-kontrollvizsgálat tanúsága szerint a hidrolízis teljes mértékben végbemegy).

50 600 ml víz és 150 ml toluol hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 50 ml toluollal tovább extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat 100 ml vízzel kétszer átmoszuk.

A szerves fázist vákuumban betöményítjük.

60 Az így kapott 84 g szilárd, nyers maradékot vákuumban ledesztillálva 79 g tiszta 2,6-diizopropil-fenolt kapunk (GLC-tisztaság: >99,9%).

4. példa

2,6-Diizopropil-fenil-benzoát előállítás

356 g (2 mol, 97%-os tisztaságú) 2,6-diizopropil-fenolnak 600 ml metilén-kloriddal készült elegyéhez 217 g (2,15 mol) trietil-amint adunk, az adagolás közben az elegy hőmérsékletét 20 ± 5 °C-on tartjuk.

Az oldathoz keverés közben 295 g (2,1 mol) benzoil-kloridot csepegtetünk, ügyelve arra, hogy az elegy hőmérséklete 25 °C fölé ne emelkedjen.

Az adagolás befejezése után az elegyet 4 óra hosszat keverjük.

500 ml víz hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük.

A szerves fázist 500 ml vízzel mossuk, majd vákuumban betöményítjük.

Az így kapott maradékhoz 1250 ml szek-butanolt adunk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékletre felmelegítve oldatot készítünk.

Az oldatot 1 óra alatt 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd a szuszpenziót 1 óra hosszat 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten hűtjük.

A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük, majd mintegy 0 °C hőmérsékletű, hideg szek-butanollal (2×100 ml) mossuk. A csapadékot 40 °C hőmérsékleten vákuumban állandó súlyig szárítva 440 g (1,56 mol) 2,6-diizopropil-fenil-benzoátot kapunk.

Hozam: 78%

GLC-tisztaság: >99,9%

Olvadáspont: 80–81 °C

5. példa

(2,6-Diizopropil-fenil)-4-metil-fenil-szulfonát előállítás

35,6 g (0,2 mol, 97%-os tisztaságú) 2,6-diizopropil-fenolnak 70 ml metilén-kloriddal készült elegyéhez 22,2 g (0,22 mol) trietil-amint adunk, az adagolás alatt az elegy hőmérsékletét 20 ± 5 °C-on tartjuk.

Az oldathoz keverés közben részletekben mintegy 30 perc alatt 41 g (0,215 mol) 4-metil-fenil-szulfonil-kloridot adagolunk.

Az adagolás befejezte után az elegyet 2 óra hosszat 20 °C hőmérsékleten keverjük.

100 ml víz hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist vákuumban betöményítjük.

Az így kapott maradékhoz 100 ml izopropanolt adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk.

Az elegyet 1 óra alatt 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd a szuszpenziót 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten 1 óra hosszat hűtjük.

Az így kapott csapadékot szűrőssel elkülönítjük, majd mintegy 0 °C hőmérsékletű hideg izopropanollal (2×100 ml) mossuk.

A terméket 40 °C hőmérsékleten, vákuumban konsztans tömegig szárítva 43,5 g (0,13 mol) (2,6-diizopropil-fenil)-4-metil-fenilszulfonátot kapunk.

Hozam: 66%

GLC-tisztaság: >99,9%

6. példa

2,6-Diizopropil-fenol előállítása

33 g (0,5 mol, 85%-os tisztaságú) kálium-hidroxid pelyhet adunk 83 g (0,25 mol) (2,6-diizopropil-fenil)-4-metil-fenil-szulfonátnak 70 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldathoz, majd ezen elegyhez nitrogénatmoszférában 27 g (1,5 mol) vizet adagolunk mintegy fél óra alatt.

Az adagolás alatt az elegy hőmérséklete 60 °C-ra emelkedik.

Az elegyet keverés közben 70 °C hőmérsékleten tartjuk mintegy 6 óra hosszat (a GLC-kontrollvizsgálat tanúsága szerint a hidrolízis teljes mértékben végbe megy).

500 ml víz és 150 ml metilén-klorid hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist metilén-kloriddal (50 ml) tovább extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat vákuumban betöményítjük.

Az így kapott 50 g szilárd maradékot vákuumban ledesztillálva 40 g tiszta 2,6-diizopropil-fenolt kapunk (GLC-tisztaság: >99,9%).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás propofol tisztítására, *azzal jellemezve*, hogy nyers propofolt karbonsavval vagy szulfonsavval reagáltatva, szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú (I) általános képletű észterre alakítunk, ahol a képletben R jelentése egy karbonsav- vagy szulfonsav-maradék, majd a kapott (I) általános képletű észtert átkristályosítjuk, így 99,9%-os vagy ennél nagyobb tisztasági fokú észtert állítunk elő, majd a kapott nagy tisztaságú terméket ezután hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy karbonsavként vagy szulfonsavként adott esetben szubsztituált benzoessavat, 1–3 szénatomos alkil-szulfonsavat vagy aril-szulfonsavat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy karbonsavként benzoessavat, p-metoxi-benzoessavat, p-klór-benzoessavat vagy p-nitro-benzoessavat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szulfonsavként metánszulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat vagy 1-naftalin-szulfonsavat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nyers propofolnak (I) általános képletű észterre való átalakítását oly módon végezzük, hogy propofolt karbonsav- vagy szulfonsav-halogeniddal reagáltatjuk valamely bázis jelenlétében, megfelelő szerves oldószerben.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az átkristályosításhoz oldószerként rövid szénláncú alkoholt alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy rövid szénláncú alkoholként metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, szek-butanolt vagy terc-butanolt alkalmazunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy rövid szénláncú alkoholként metanolt, izopropanolt vagy szek-butanolt alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű észter hidrolízisét oly módon végezzük, hogy ezt megfelelő szer-

ves oldószerben valamely bázis jelenlétében hőkezeljük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő oldószerként metanolt, izopropanolt vagy dimetil-szulfoxidot, és bázisként nátrium- vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

5

