PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 492

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 67/343
C 07 C 69/618

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19836222**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05403**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/09469**

(71) Přihlašovatel:
KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:
Felkenberg Wolfgang, Westheim, DE;
Thyes Marco, Ludwigshafen, DE;
Wenz Conny, Gönnheim, DE;
Schneider Ulrich, Homburg, DE;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové

(57) Anotace:

Je popsán způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové s obsahem methylesteru minimálně 0,05 % reakcí ethylesteru kyseliny fenyloctové s paraformaldehydem za přítomnosti zásady, který spočívá v tom, že se jako ethylester kyseliny fenyloctové použije produkt, který obsahuje nejvíce 0,03 % methylesteru kyseliny fenyloctové, přičemž se reakce provádí v N-methylpyrrolidonu nebo N,N-dimethylformamidu.

CZ 2001 - 492 A3

PV 2001-492
07.02.01

Způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu výroby ethylesteru kyseliny atropové.

Dosavadní stav techniky

Ethylester kyseliny atropové je důležitý meziprodukt k výrobě farmaceutických účinných látek jako bicyklofenamin, bonaprin a tilidin. Opiátové analgetikum tilidin se může vyrobit například reakcí ethylesteru kyseliny atropové s dimethylaminobutadienem. Pro tuto synthezu je důležité, že je ethylester kyseliny atropové, použitý jako výchozí materiál, pokud možno bez methylesteru kyseliny atropové, poněvadž toto znečištění vede k tomu, že je tilidin znečištěn příslušným methylesterem, který se může odstranit jen s nepoměrně vysokými náklady. Pro použitelnou synthezu tilidinu je proto žádoucí použít jako výchozí materiál ethylester kyseliny atropové, jejíž obsah methylesteru činí maximálně 0,05 %.

Ethylester kyseliny atropové s obsahem methylesteru kyseliny atropové maximálně 0,05 % se může obdržet v relativně zdlouhavém, dvoustupňovém postupu (Helv. Chim. Acta 30, 1349 (1947), pokud vsázka neobsahuje více než 0,05 % sloučenin methylu. Podle tohoto postupu se ethylester kyseliny fenyloctové s diethyloxolatem kondenzuje v přítomnosti ethanolátu sodíku sodnou solí na diethyl-2-oxo-3-fenyljantaran. Následnou reakcí s formaldehydem za přítomnosti uhličitanu draselného se obdrží ethylester kyseliny atropové s obsahem methylesteru maximáně 0,05 %.

V DE 33 17 356 je popsán jednostupňový způsob, v němž se ethylester kyseliny fenyloctové zreaguje s paraformaldehydem v přítomnosti uhličitanu draselného v reakci s katalyzátorem,

který přechází z pevné do tekuté fáze na ethylester kyseliny atropové. Avšak také zde vznikají při použití ethylesteru kyseliny fenyloctové s obsahem methylesteru 0,01 % neakceptovatelně vysoká množství methylesteru kyseliny atropové, pravděpodobně jako důsledek vzniku methanolu vlivem Cannizzarovy reakce fermaldehydu. Při použití toluenu jako rozpouštědla se tak obdrží 2 % methylesteru.

V EP-A 3 670 je popsán jednostupňový způsob výroby esterů kyseliny 2-arylakrylové, ve kterém se zreaguje ester kyseliny aryloctové v polárním rozpouštědle za přítomnosti zásady formaldehydem estery kyseliny 2-arylakrylové. Jestliže se reaguje podle obecného postupu, avšak ethylester kyseliny fenyloctové s paraformaldehydem, obdrží se reakční směs, která sestává jen asi z 25 % z ethylesteru kyseliny atropové.

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je nalézt použitelný a jednoduše proveditelný způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové s obsahem methylesteru maximálně 0,05 %.

Předmětem vynálezu je způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové s obsahem methylesteru maximálně 0,05 % reakcí ethylesteru kyseliny fenyloctové s paraformaldehydem za přítomnosti zásady, který spočívá v tom, že se jako ethylester kyseliny fenyloctové použije produkt, který obsahuje nejvíce 0,03 % methylesteru kyseliny fenyloctové, přičemž se reakce provádí v N-methylpyrrolidonu nebo N,N-dimethylformamidu.

Ve způsobu se zreaguje 1 mol ethylesteru kyseliny fenyloctové s 1 až 2, přednostně 1,4 až 1,6 ekvivalenty paraformaldehydu.

Jako zásada se zpravidla používá uhličitan draselný,

který se používá v množství 1 až 2 mol, přednostně 1,4 až 1,8 mol na mol ethylesteru kyseliny fenyloctové.

Reakce se provádí při teplotě 70 až 90 °C. Zpravidla se ukončí po 1,5 až 3 hodinách.

Způsob podle vynálezu poskytuje ethylester kyseliny atropové ve výtěžku přes 50 % ve vysoké čistotě produktu (přes 90 %(GC)). Obsah methylesteru v ethylesteru kyseliny atropové, vyrobeného způsobem podle vynálezu, leží v rozsahu 0,02 až 0,05 %.

V protikladu ke dvoustupňovém postupu (Helv. Chim. Acta 30, 1349 (1947) odpadá při novém způsobu izolace a skladování mezilátky. Nový způsob se kromě toho může provést v podstatně kratší době. Dále nový způsob nevyžaduje časově omezeně skladovatelný a žíravý methylat sodíku.

Příklady provedení vynálezu

94 g ethylesteru kyseliny fenylové (obsah methylesteru 0,01 %) se míchalo 1,5 h ve 300 ml N-methylpyrrollidonu se 120 g uhličitanu draselného a 25 g paraformaldehydu při teplotě 75 až 80 °C. Po ochlazení se přidalo 150 ml vody a oddělila se vodnatá fáze. Fáze N-methylpyrrolidonu se dvakrát extrahovala 75 ml diisopropyletheru. Fáze diisopropyletheru se praly 50 ml vody a koncentrovaly ve vakuu. Získalo se 58 g produktu odpovídajícího 54 g ethylesteru kyseliny atropové (53 % z teoretického výtěžku) s obsahem 0,03 % methylesteru kyseliny atropové.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ SVOBČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česka republika

PV 2001-492
07.02.01

P A T E N T O V Ý N Á R O K

Způsob výroby ethylesteru kyseliny atropové s obsahem methylesteru maximálně 0,05 % reakcí ethylesteru kyseliny fenyloctové s paraformaldehydem za přítomnosti zásady, **vyznačující se tím**, že se jako ethylester kyseliny fenyloctové použije produkt, který obsahuje nejvíce 0,03 % methylesteru kyseliny fenyloctové, přičemž se reakce provádí v N-methylpyrrolidonu nebo N,N-dimethylformamidu.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ SVOBODÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika