

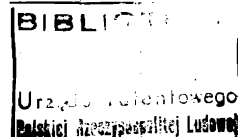
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48795



Kl. 12 6, 17/03

MKP C 07 127/20

UKD

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12. VII. 1963 (P 102 128)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5. XII. 1964

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Feliks Muzalewski, inż. Irena Koschany

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Starogard-Gdański (Polska)

Sposób oczyszczania α -bromoizowalerylomocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania α -bromoizowalerylomocznika, leku o właściwościach nasennych (znanego najczęściej pod nazwą bromural).

Otrzymywany w przemyśle farmaceutycznym ogólnie znanymi sposobami α -bromoizowalerylomocznik jest w mniejszym lub większym stopniu zanieczyszczony produktami ubocznymi, których nie można oddzielić znanymi metodami. Zanieczyszczenia te powodują zmniejszenie ilości substancji czynnej w produkcji i obniżają jego temperaturę topnienia.

Uwzględniając wymienione względy, farmakopee różnych krajów np. British Pharmaceutical Codex 1949, Deutsches Arzneibuch VI, Farmakopea ZSRR VIII, Farmakopea Polska III dopuszczają zmniejszoną zawartość substancji czynnej o parę procent i określają temperaturę topnienia na 145°C względnie 147°C.

Jak wiadomo czysty α -bromoizowalerylomocznik topi się w temperaturze 153—154°C (odmiana krystalograficzna α) względnie 152—153°C (odmiana krystalograficzna β).

Głównymi zanieczyszczeniami α -bromoizowalerylomocznika są: α -bromometyloetyloacetylomocznik oraz izowalerylomocznik. α -bromometyloetyloacetylomocznik powstaje z izomeru 2-metylobutanolu-1, stanowiącego zanieczyszczenie alkoholu izoamylowego, używanego do syntezy α -bromoizowalerylomocznika. Wymienionego izomeru nie

2

można oddzielić na drodze frakcjonowanej destylacji ze względu na bardzo zbliżone temperatury wrzenia tych związków. Przyczyny obecności w α -bromoizowalerylomoczniku izowalerylomocznika należy szukać w niecałkowitym przebiegu reakcji bromowania bromku względnie chlorku izowalerylu. Nieprzereagowany halogenek izowalerylu bardzo trudno jest oddzielić znanymi metodami od halogenku α -bromoizowalerylu.

10 Stosowanie znanych sposobów oczyszczania α -bromoizowalerylomocznika przez krystalizację z takich rozpuszczalników jak np. benzen, toluen, alkohole alifatyczne, aceton, ostan etylu, chloroform, trójchloroetylen nie pozwala na otrzymanie produktu o wysokiej czystości.

Stwierdzono, że można uzyskać produkt o wysokiej czystości to jest o zawartości substancji czynnej wynoszącej około 99%, jeśli otrzymany z syntezy α -bromoizowalerylomocznik w roztworze benzenu lub innych węglowodorów aromatycznych ogrzeje się z kwasem salicylowym użytym w stosunku molowym do temperatury 80°C i wytrąci związek addycyjny. W tych warunkach ze środowiska reakcyjnego wydziela się jedynie addukt α -bromoizowalerylomocznik — kwas salicylowy, natomiast związki addycyjne kwasu salicylowego z α -bromometyloetyloacetylomocznikiem oraz izowalerylomocznikiem pozostają w roztworze.

Wydzielony addukt ogrzewa się następnie w roztworze kwaśnego węgla sodowego w tempera-

turze 40—60°C. α -bromoizowalerylomocznik wydzielą się z roztworu jako związek nierozpuszczalny, natomiast drugi składnik — kwas salicylowy przechodzi w łatwo rozpuszczalną sól sodową.

Wydzielony α -bromoizowalerylomocznik po przekrystalizowaniu z benzenu topi się w temperaturze 152—153°C oraz zawiera około 99% substancji czynnej.

Sposób według wynalazku ilustruje poniższy przykład.

Przykład. 25 kg zanieczyszczonego α -bromoizowalerylomocznika o temperaturze topnienia 141—143°C i zawartości substancji czynnej 94% ogrzewa się do temperatury 80°C z 13,8 kg kwasu salicylowego w 100 l benzenu. Do uzyskanego roztworu dodaje się 0,5 kg węgla aktywnego i sączy na gorąco. Roztwór oziębia się stopniowo do 18°C. Wydzielone kryształy odsącza się, a następnie suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się około 28 kg adduktu, który ogrzewa się następnie w ciągu 0,5 godziny w 80 l nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego w temperaturze 60°C. Odsącza się wydzielone kryształy α -bromoizowalerylomocznika

i przemywa je wodą. Wyszuszony α -bromoizowalerylomocznik przekrystalizowuje się z benzenu w stosunku wagowym 1:7. Otrzymuje się 15,5 kg α -bromoizowalerylomocznika o temperaturze topnienia 152—153°C i zawartości substancji czynnej 99%. Z przesączu wodnego po rozkładzie związku addycyjnego można zregenerować prawie całkowicie kwas salicylowy przez dodatek 50%-ego kwasu siarkowego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania α -bromoizowalerylomocznika, znamienny tym, że α -bromoizowalerylomocznik w roztworze węglowodoru aromatycznego najkorzystniej benzenu ogrzewa się z kwasem salicylowym do temperatury 80°C, a wytworzony addukt α -bromoizowalerylomocznika z kwasem salicylowym wytrąca się przez oziębienie i następnie rozkłada przez ogrzewanie w temperaturze 40—60°C w roztworze kwaśnego węglanu sodu, przy czym wydziela się czysty α -bromoizowalerylomocznik w postaci kryształów.