



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232 853

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 19 11 82

(21) (PV 8286-82)

(51) Int. Cl.³ 07 C 49/80

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 01 01 87

(75)

Autor vynálezu BUDNÍK JOSEF RNDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu

Hydrochlorid metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton je meziproduktem přípravy hydrochloridu 2-metylaminu-2-/2-chlorfenyl/-cyklohexanonu.

Tato látka se pod generickým názvem ketamin používá jako narkotikum v injekční formě.

Hydrochlorid metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton se připravuje tak, že se známým způsobem reaguje 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton s metylaminem, nadbytečný metylamin se odpaří, roztok se naředí aprotickým rozpouštědlem, vyloučený hydrobromid metylaminu se odfiltruje a ve filtrátu se odpařením aprotického rozpouštědla získá base metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu, která se způsobem podle vynálezu v etherickém roztoku etherickým roztokem chlorovodíku převede na hydrochlorid. Odlitím etheru, jeho nahrazením acetonem a zahrátím acetonového roztoku k varu se získá žádaná látka v krystalické formě.

Vynález se týká způsobu přípravy hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu. Tato látka je meziproduktem přípravy hydrochloridu 2-methylaminu-2/2-chlorfenyl/-cyklohexanonu, který se ve farmaci používá jako narkotikum v injekční formě.

1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton se připravuje podle amerických patentových spisů č.3254124 z r.1966, 3394182 z r.1968 a belgického patentového spisu č.634208 z r.1963.

Podle tohoto postupu se uvedená látka připravuje z 1-brom-cyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu a kapalného metylaminu při teplotě -10°C bez dalšího rozpouštědla. Po odpaření metylaminu z reakční směsi za vakua se ke zbytku v reakční nádobě přidá benzen, odfiltruje se pevný podíl /hydrobromid metylaminu/, benzenový filtrát se odpařením benzenu ve vakuu zahustí a přidáním malého množství petroletheru se v mrazničce při teplotě -10 až -15°C během několika dnů vyloučí z roztoku pevná látka ve výtěžku 40% teorie.

Velikou nevýhodou popsané metody z hlediska výrobního postupu je izolace metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu. Vymrazovací metodou petroletherového roztoku látky se získávají nízké a kolísavé výtěžky.

Výše uvedené nedostatky jsou odstraněny způsobem podle vynálezu, který spočívá v tom, že se metylin 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton izoluje v podobě svého hydrochloridu z reakční směsi a metoda izolace látky se vyznačuje tím, že se olejovitý zbytek po odpaření benzenu rozpustí

v etheru, etherický roztok se za chlazení vodou okyseli etherickým roztokem chlorovodíku na pH-1. Pak se z reakční směsi odstraní ether, nahradí se acetonem a acetonový roztok hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu se vyhřeje k varu acetonu. Při této teplotě se vyloučí žádaná látka jako krystalický prášek. Po ochlazení v lednici, filtraci a promytí látky na filtru acetonem se získá žádaný produkt v krystalickém stavu a 60% výtěžku.

Následující příklad provedení uvedený způsob podle vynálezu pouze dokládá, ale nijak neomezuje.

Příklad provedení

Za míchání a chlazení na -10 až -20°C se přikape k 680 ml kapalného bezvodého metylaminu 492 g 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu. Pak se ještě jednu hodinu reakční směs míchá při teplotě -10 až -20°C .

Za vakua se metylamin ze směsi odpaří a ke zbytku se přilije 1400 ml benzenu. Naředěná směs se filtruje a filtrát se za vakua odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí s 646 ml etheru. Etherický roztok se za míchání a chlazení vodou okyseli etherickým roztokem chlorovodíku na pH-1. Vyloučí se hnědá mazovitá látka. Ether se pak z reakční směsi odleje a místo něj se přilije 516 ml acetonu.

Po zahřátí směsi k varu acetonu se mazovitá látka rozpadne na krystalický prášek. Reakční směs se pak ponechá chladnout v lednici 16 hodin a pak se zfiltruje a na filtru promyje 300 ml acetonu. Po usušení za teploty 20 až 30°C se získá 281 g, tj. 60% teorie hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu, který je dostatečně čistý k dalšímu zpracování.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

232 853

Způsob přípravy hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu reakcí 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu s metylaminem, odpařením nadbytečného metylaminu, naředěním zbytku aprotickým rozpouštědlem, odfiltrováním hydrobromidu metylaminu a ve filtrátu odpařením aprotického rozpouštědla vyznačený tím, že se olejovitá látka takto získaná naředí etherem, okyselí etherickým roztokem chlorovodíku do silně kyselé reakce, ether se pak ve směsi nahradí acetonem, acetonový roztok látky se vyhřeje k teplotě varu acetonu a po ochlazení se látka isoluje v krystalickém stavu.