

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48 440

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11. X. 1962 (P 99 827)

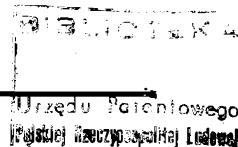
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10. IX. 1964

Kl. 12 q 32/01

MKP C 07 c 93/20

UKD



Twórca wynalazku: mgr Nikodem Iciek

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksy-dwufenylooctowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksy-dwufenylooctowego. Znany jest sposób wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksy-dwufenylooctowego (Benactyzina, Cevanel, Diazil, Ester 22, N.F.N., Nutinal, Parasan, Suavitil, Procalm) polegający na tym, że ogrzewa się kwas benzylowy z chlorkiem dwuetyloaminoetylu w środowisku izopropanolu pod chłodnicą zwrotną, a po ściężeniu produktu poreakcyjnego krystalizuje gotowy produkt o temperaturze topnienia 173–174,5°C z wydajnością 82,7%.

Inny sposób polega na tym, że ogrzewa się sól sodową kwasu benzylowego z chlorowodorkiem chlorku dwuetyloaminoetylu na łaźni olejowej do temperatury 140°C i produkt reakcji krystalizuje z izopropanolu.

Znany jest również sposób polegający na tym, że ogrzewa się w ciągu 15-tu godzin kwas benzylowy z chlorowodorkiem chlorku dwuetyloaminoetylu w środowisku 90%-owego alkoholu propylowego. Otrzymany surowy produkt reakcji zobojętnia się roztworem ługu sodowego i wolną zasadę ekstrahuje eterem. Powyższe sposoby są uciążliwe, mało wydajne przy czym otrzymany produkt jest trudny do oczyszczenia.

Według innego znanego sposobu chlorowodorek chlorku dwuetyloaminoetylu rozpuszcza się w izopropanolu, wysyca gazowym amoniakiem, a po wy-

2

dzieleniu się z roztworu chlorku amonu odsącza się. Przesącz poddaje się reakcji z kwasem α -hydroksy-dwufenylooctowym i otrzymany produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu izopropylowego i octanu etylu. Sposób ten również jest bardzo uciążliwy, mało ekonomiczny, przy czym produkt jest trudny do oczyszczenia, a wydajność mała.

Wiadomo, że substancja ta ma szerokie zastosowanie w lecznictwie w bardzo małych dawkach (po 1 mg) i jako lek powinna stanowić produkt o wysokiej czystości.

Obecnie stwierdzono, że można otrzymać chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksydwufenylooctowego z pominięciem omówionych niedogodności jeżeli do estyfikacji kwasu α -hydroksydwufenylooctowego użyje się świeżo destylowanego chlorku dwuetyloaminoetylowego, a poza tym estyfikację prowadzi się w temperaturze 60–100°C w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak aceton, octan etylu, benzen, toluen i w obecności bezwodnego węglanu potasowego, jako środka kondensującego. Według wynalazku estyfikację prowadzi się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20–28 godzin, a następnie produkt poreakcyjny przesącza się i do oziębionego przesącza wprowadza suchy chlorowódor, po czym otrzymany osad kwasu α -hydroksydwufenylooctowego odsącza się, przemycwa i przekrystalizuje z etanolu.

Przykład. Do trójszyjnej kolby 6-litrowej umieszczonej na łaźni wodnej, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, zabezpieczoną przed wilgocią, wprowadza się: 800 g kwasu α -hydroksy-dwufenylooctowego, 475 g świeżo destylowanego chlorku dwuetyloaminoetylu i 2.800 ml suchego octanu etylu i uruchamia mieszadło. Następnie wprowadza się do masy reakcyjnej 700 g bezwodnego węglanu potasowego i ogrzewa kolbę na łaźni wodnej. Masę reakcyjną miesza się i ogrzewa przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika w ciągu 25-ciu godzin. Pod koniec procesu do masy reakcyjnej wprowadza się 20 g węgla aktywnego, produkt reakcji utrzymuje się przez 10 minut w temperaturze słabego wrzenia rozpuszczalnika i odstawia do wystygnięcia.

Ochłodzoną masę poreakcyjną przesącza się na lejku sitowym a osad kilka razy przemywa się octanem etylu. Przesącze łączy się i przenosi do kolby ssawkowej. Do chłodzonego silnie przesącza wprowadza się wolno suchy chlorowódor. W czasie wprowadzenia chlorowodoru wytrąca się krystaliczny biały produkt. Po wprowadzeniu 128 g suchego chlorowodoru zawartość kolby odstawia się na noc w chłodnym miejscu, zabezpieczając przed wilgocią. Na drugi dzień krystaliczny osad odsącza się na lejku sitowym, i przemywa kilka razy octanem etylu. Uzyskany osad suszy się w suszarce próżniowej. Otrzymuje się 1.100 g surowego chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksy-dwufenylooctowego.

Surowy produkt przekrystalizowuje się z absolutnego alkoholu etylowego, biorąc na 200 g surowego produktu 1.000 ml alkoholu etylowego. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 200 g surowej sub-

stancji w 1.000 ml etanolu absolutnego aż do rozpuszczenia się osadu, dodaje się 4 g węgla aktywnego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 5-ciu minut. Gorący roztwór przesącza się przez fałdowany sączek i przesącz odstawia do krystalizacji. Na następny dzień otrzymany krystaliczny produkt odsącza się, przemywa alkoholem etylowym i suszy w suszarce próżniowej. Otrzymuje się bardzo czysty chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksydwufenylooctowego z wydajnością około 80%. Ługi pokrystaliczne zagęszcza się do 1/5-ej objętości i pozostały gorący roztwór przesącza się. Uzyskany z ługów krystalicznych produkt przekrystalizowuje się, jak surowy.

Otrzymany produkt jest czystą substancją pozbawioną zanieczyszczeń o temperaturze topnienia 176—178°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -hydroksydwufenylooctowego przez poddawanie reakcji kwasu α -hydroksydwufenylooctowego z chlorkiem dwuetyloaminoetylu w środowisku organicznego rozpuszczalnika, znamienny tym, że kwas α -hydroksydwufenylooctowy estryfikuje się świeżo destylowanym chlorkiem dwuetyloaminoetylu w temperaturze 60—100°C w obecności rozpuszczalnika organicznego takiego jak aceton, octan etylu, benzen, toluen i bezwodnego węglanu potasowego, następnie produkt poreakcyjny przesącza się, do oziębiętego przesącza wprowadza się suchy chlorowódor, otrzymany osad odsącza się i przemywa a surowy produkt przekrystalizowuje z etanolu.