



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248 548

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 18 10 85
(21) PV 7423-85

(51) Int. Cl. 7

C 07 D 295/08

(40) Zveřejněno 12 06 86
(45) Vydáno 01 07 88

(75)
Autor vynálezu

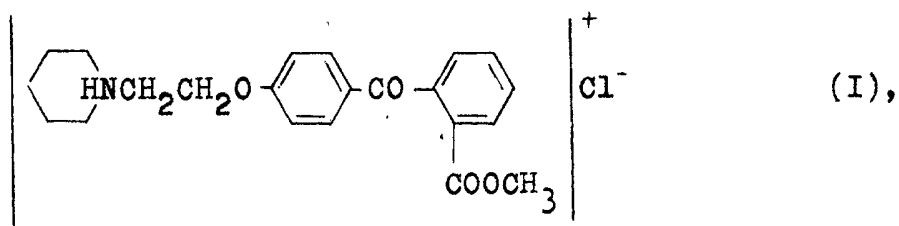
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc.,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby hydrochloridu methylesteru kyseliny
2-/4-/2-(1-piperidinyl)ethoxy/benzoyl/benzoové

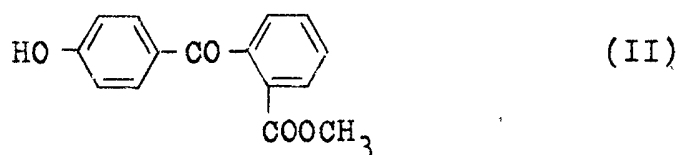
Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu methylesteru kyseliny 2-/4-/2-(1-piperidinyl)ethoxy/benzoyl/benzoové známého spasmolytika pitofenonhydrochloridu. Podstatou vynálezu je reakce methylesteru kyseliny 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoové s hydrochloridem 2-piperidinoethylchloridu ve směsi acetonu s dimethylformamidem. Vzniklý reakční produkt se ve formě báze izoluje, čistí krystalizací a báze se převádí v prostředí acetonu na hydrochlorid ethanolickým chlorovodíkem.

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu methylesteru kyseliny 2-/4'-/2-(1-piperidinyloxy)benzoyl/benzoové vzorce I



tzv. pitofenonhydrochloridu, látky, která tvoří spasmolytickou složku některých klinicky užívaných analgetik.

Podle dostupné literatury (USA pat. 2 681 340, 1954, Chem. Abstr. 49, 9043b, 1955) se látka vzorce I připravuje tak, že se fenolická hydroxylová skupina methylesteru kyseliny 2-(4'-hydroxybenzoyl)benzoové vzorce II



alkyluje bází 2-piperidinoethylchloridu vzorce IIIa



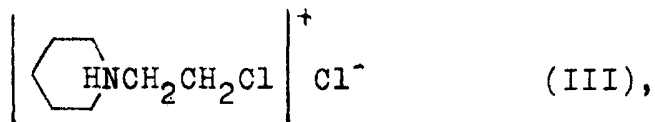
v prostředí methylethylketonu. Po ukončení alkylace se reakční směs zpracuje tak, že se těkavé podíly oddestilují, odparek se rozpustí v ethyletheru a působením ethanolického chlorovodíku se báze pitofenonu v surovém stavu převede na hydrochlorid.

Popsaný způsob je sice zdánlivě jednoduchý, má však řadu nevýhod. Základním nedostatkem je práce s volnou bází 2-piperidinoethylchloridu, která se musí uvolnit ve vodném prostředí

hydroxidem draselným, vyextrahovat do etheru a po důkladném vysušení extraktu a po odstranění rozpouštědla čistit vakuovou destilací. Ve formě báze je 2-piperidinoethylchlorid velmi nestálý, což způsobuje variabilitu v čistotě a vede k tomu, že se musí připravovat těsně před použitím, aby se doba skladování zkrátila na minimum. Pitofenonhydrochlorid připravený popsáním způsobem je velmi nečistý a ani opakovanou krystalizací nelze nečistoty odstranit.

Další nevýhodou známého způsobu je použití methylethylketonu jako reakčního prostředí, protože je poměrně drahý a jeho regenerace není ekonomicky výhodná. Jinou značnou nevýhodou, zejména při větší výrobě, je skutečnost, že se báze pitofenonu převádí na hydrochlorid v prostředí ethyletheru, který je v provozním měřítku nežádoucí. Malá rozpustnost báze pitofenonu v ethyletheru vyžaduje totiž velké objemy tohoto rozpouštědla.

Uvedené nevýhody se podařilo odstranit vypracováním způsobu výroby hydrochloridu methylesteru kyseliny 2-/4'-/2-(1-piperidinyl)ethoxy/benzoyl/benzoové vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat methylester kyseliny 2-(4'-hydroxybenzoyl)benzoové vzorce II s hydrochloridem 2-piperidinoethylchloridu vzorce III



v prostředí acetonu, methylethylketonu nebo dimethylformamidu nebo směsí těchto rozpouštědel v libovolném poměru, v přítomnosti činidla poutajícího chlorovodík, například uhličitanu alkalického kovu, zejména uhličitanu draselného, při teplotě 50 až 70°C, báze se izoluje a převádí se plyným chlorovodíkem, event. jeho roztokem v alkoholu, výhodně ethanolu, v prostředí acetonu nebo toluenu na hydrochlorid.

Při provedení způsobu podle vynálezu se jako reakční prostředí pro první stupeň syntézy osvědčil nejlépe aceton ve směsi s 5 až 20 % obj. dimethylformamidu. Při teplotě varu reakční směsi (58 až 60°C) je reakce ukončena zpravidla po 2 až 4 h. Báze pitofenonu se izoluje nalitím reakční směsi do vody a po odsátí, promytí a vysušení se čistí krystalizací, nejlépe ze směsi toluenu

a benzinu v poměru 1 : 5. Čistá báze se potom převádí, nejlépe v prostředí acetonu, ve kterém je dobře rozpustná, ethanolickým chlorovodíkem na pitofenonhydrochlorid, který se nakonec překrystaluje z 2-propanolu. V tomto stupni je možné jakékoliv další jiné uspořádání, které je technologicky jednoduché a ekonomické a které umožňuje vyřazení diethyletheru z provozu.

Hlavní přednosti způsobu podle vynálezu jsou tyto: použití 2-piperidinoethylchloridu ve formě hydrochloridu, který je neomezeně stálý, náhrada methylethylketonu acetonem, a to buď samotným, nebo výhodněji jeho směsí s 5 až 20 % obj. dimethylformamidu, snadná izolace báze pitofenonu a možnost jejího vyčistění, převedení báze pitofenonu na hydrochlorid v prostředí acetonu nebo toluenu, což umožňuje snížení pracovního objemu na 1/5 ve srovnání s literaturou, čistý konečný produkt a o 15 až 20 % teorie vyšší výtěžky.

Bližší podrobnosti jsou patrné z příkladu provedení, který způsob podle vynálezu pouze ilustruje, ale nijak neomezuje.

Báze pitofenonu

Směs 184,1 g hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu, 2000 ml acetonu, 150 ml dimethylformamidu, 287 g bezvodého uhličitanu draselného a 128 g methylesteru kyseliny 2-(4'-hydroxybenzoyl)benzoové se za míchání zahřívá 3 h k varu. Po ochlazení na 20 až 25°C se ponechá přes noc, vyleje se do 10 litrů vody, vyloučené krystaly se odsají a promyjí vodou do neutrální reakce. Získá se 170 g surové báze pitofenonu, která krystalizací ze 1440 ml směsi toluenu s benzinem (1 : 5) poskytne 143 g čistého produktu.

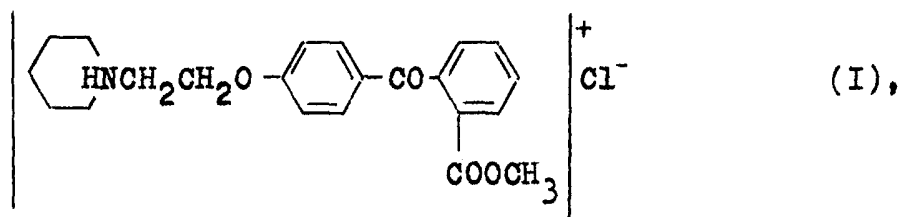
Pitofenonhydrochlorid

1400 g báze pitofenonu se při teplotě 20 až 23°C rozpustí v 10,5 litrech bezvodého acetonu a v tomto teplotním rozmezí se k roztočku přikape 467 ml ethanolického chlorovodíku (obsah 329 mg/ml), zředěného 600 ml acetonu. Vzniklá krystalická suspenze se míchá 1 h, produkt se odsaje a překrystaluje z 27,6 litrů 2-propanolu. Získá se 1266 g čistého pitofenonhydrochloridu, tj. 64 % teorie, vztaženo na výchozí methylester vzorce II.

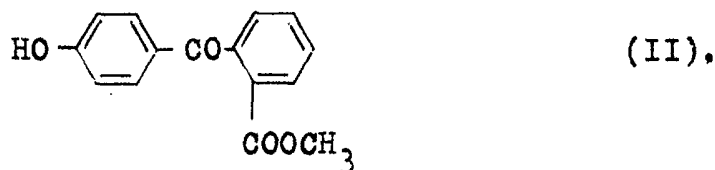
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

248 548

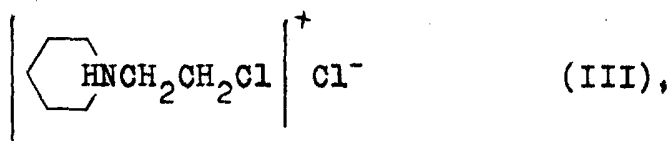
Způsob výroby hydrochloridu methylesteru kyseliny 2-/4'-/2-(1-piperidinyl)ethoxy/benzoyl/benzoové vzorce I



vyznačující se tím, že se nechá reagovat methylester kyseliny 2-(4'-hydroxybenzoyl)benzoové vzorce II



s hydrochloridem 2-piperidinoethylchloridu vzorce III



v prostředí acetonu, methylethylketonu nebo dimethylformamidu nebo jejich směsí v libovolném poměru, v přítomnosti činidla, poutajícího chlorovodík, například uhličitanu alkalického kovu, zejména uhličitanu draselného, při teplotě 50 až 70°C, báze se izoluje a převádí se plynným chlorovodíkem, případně jeho roztokem v alkoholu, výhodně ethanolu, v prostředí acetonu nebo toluenu na hydrochlorid.