



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260442
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/075
//C 07 C 41/01

(22) Přihlášeno 12 06 86

(21) (PV 4340-86.U)

(40) Zveřejněno 16 05 88

(45) Vydáno 15 04 89

(75)

Autor vynálezu

KVIS FRANTIŠEK ing., PRAHA

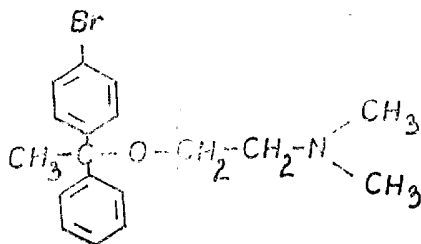
(54) Způsob přípravy 1-(4-bromfenyl)-1-(N,N-dimethylaminoethoxy)ethanu

1

2

Řešení se týká způsobu přípravy 1-(4-bromfenyl)-1-fenyl-1-(N,N-dimethylaminoethoxy)ethanu (dále jen báze I), připravovaného úpravou reakčních a izolačních podmínek současného výrobního postupu. Báze I se připraví O-alkylací sodné soli 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethan-1-olu N,N-dimethylaminoethylchloridem v prostředí benzenu. Hydrochlorid báze I je používaným antihistaminikem. Přídavkem látek s redukčními účinky, a to hydrogensířičitanem či pyrosířičitanem sodným se získá nezbarvený produkt reakce-báze I. Dávkováním hydroxidu sodného a odstraňováním reakční vody azeotropně se zvýší výtěžek reakce. Použitím alifatických či alicyklických uhlovodíků pro izolaci a čištění surové látky — báze I — se získá produkt takové kvality, že jej není nutno destilovat a hydrochlorid z něj připravený vyhovuje kvalitou analytické podmínce dané Čsl. 3.

Vynález se týká způsobu přípravy 1-(4-bromfenyl)-1-fenyl-1-(N,N-dimethylaminoethoxy)ethanu (dále jen báze I) vzorce



jejíž hydrochlorid je používáné antihistaminikum. Látku popsal Protiva a spol. Coll. 24, 3 966 — 3 977 [1959], syntéza je chráněna čs. pat. 93 860 [1961]. V současné době se báze I připravuje podle modifikované původní technologie O-alkylací sodné soli 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethan-1-olu, (dále jen bromkarbinolu) vznikající in situ působením hydroxidu sodného na bromkarbinol v prostředí benzenu. Alkylačním činidlem je dimethylaminoethylchlorid, vznikající rovněž v reakční směsi, působením hydroxidu sodného na příslušný hydrochlorid.

Při dlouhodobém zahřívání reakčních komponent dochází k zanášení povrchu hydroxidu sodného suspenzí chloridu sodného v reakční vodě. Chlorid sodný vzniká dílem neutralizací hydrochloridu dimethylaminoethylchloridu hydroxidem sodným a dílem jako produkt reakce mezi sodnou solí bromkarbinolu s alkylačním činidlem dimethylaminoethylchloridem. V obou uvedených reakcích vzniká voda. Dále jsou v reakční směsi vždy přítomné sloučeniny přechodových kovů (např. železa), které během reakce způsobují oxidační změny ve směsném původním surovém bromkarbinolu. Ten je totiž kapalným produktem reakce fenylmagneziumbromidu se 4-bromacetofenonem, a proto není před použitím podroben čistícím operacím. Obsahuje vždy určité množství 4-bromacetofenonu, difenyl, 4-bromdifenyl, 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethylen a zbyteky rozpouštědel. V důsledku oxidačních změn vznikají silně zbarvené produkty vedlejších reakcí, znehodnocující požadovaný finální produkt.

Izolace báze I se provádí převodem bazických podílů reakční směsi do okyselené vodné vrstvy, zatímco nebazické komponenty mají zůstat rozpuštěny v původním reakčním benzenu. Po alkalizaci vodné části se bazické podíly opět převodou do čistého benzenu, ten se odpaří a surová báze I se podrobí vakuové destilaci. Ze surové báze I, silně hnědočerveně zbarvené, není možno připravit hydrochlorid vyhovující analytické podmínce dané ČsL 3.

Při uvedeném postupu tedy dochází v důsledku snížení reaktivity hydroxidu sodného ke snížení výtěžků reakce a silně zbar-

vené produkty vedlejších reakcí zhoršují kvalitu takto připravené látky. Aromatický uhloводík benzen tvoří při kyselých výtřepch „adukt“ v kyselé vodné vrstvě, který způsobuje převod nebazických nečistot do vodné fáze. Při zpětném převodu báze do čistého rozpouštědla tak dochází k zásadnímu znečištění surového produktu reakce před destilací.

Nevýhody uvedeného postupu odstraňuje postup podle vynálezu spočívající v tom, že se reakce sodné soli 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethan-1-olu s dimethylaminoethylchloridem provede v přítomnosti redukujících látek, s výhodou pyrosiřičitanu nebo hydrogensiřičitanu sodného, což umožňuje vznik světlého, neznečištěného produktu; hydroxid sodný se přidává během reakce, a tak se jeho povrch udržuje nezanešený, což zvyšuje výtěžek báze I; azeotropním oddělováním vody během reakce, se posunuje reakční rovnováha a zvyšuje výtěžek báze I; další výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se reakční rozpouštědlo benzen po skončení reakce oddestiluje a další zpracování reakční směsi se provede ve směsi alifatických a alicyklických uhloводíků s bodem varu 40 — 120 °C a surový produkt reakce — báze I — se v roztoku uhloводíků přečistí filtrací přes aktivní uhlí.

Tato technologie byla zavedena do provozního měřítka a báze I, takto připravená, vyhovuje svojí kvalitou pro přípravu hydrochloridu bez předchozí destilace. Příprava objasňuje následující příklad.

Příklad

Do reakční nádoby se vnese 80,0 kg 100% 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethan-1-olu (288,8 molu), 200 l benzenu, 30,0 kg hydroxidu sodného (750 molů), 50,0 kg dimethylaminoethylchloridu hydrochloridu (347,2 molu) a 4 kg hydrogensiřičitanu nebo 3 kg pyrosiřičitanu sodného. Reakční směs se vyhřeje k refluxu, za kterého se odděluje v azeotropním nástavci voda. Po 6 hodinách varu se přidá 30,0 kg hydroxidu sodného č. (750 molů) a 10 kg dimethylaminoethylchloridu hydrochloridu (69,4 molu). Po dalších 6 hodinách ještě 20 kg hydroxidu sodného č. (500 molů). Reflux se udržuje celkem 40 hodin. Po ochlazení se benzenová vrstva oddáhne a protřepe vodou. Voda se oddělí a roztok se zahustí ve vakuové odparce. Zahustek se rozpustí ve 200 l petroléteru nebo extrakčního benzínu, podvrství 200 l vody a okyselí kyselinou chlorovodíkovou do pH 3. Po protřepání se vrstvy oddělí a vodná převrství 350 l výše použitého, čistého rozpouštědla. Směs se vodným čpavkem zalkalizuje, voda se oddělí a organická vrstva vysuší 15 kg potaše a zfiltruje přes 15 kg aktivního uhlí. Vrstva uhlí se na závěr promyje 50 l čistého rozpouštědla. Rozpouštědlo se ve vakuové odparce oddestiluje.

Záhustek představuje surovou bázi I světle žluté barvy, o hmotnosti 88 — 93 kg a obsahu cca 90 % požadovaného produktu. To

představuje 79,2 — 83,7 % teoretického množství.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 1-(4-bromfenyl)-1-fenyl-1-(N,N-dimethylaminoethoxy)ethanu. O-alkylací sodné soli 1-(4-bromfenyl)-1-fenylethan-1-olu dimethylaminoethylchloridem za přítomnosti hydroxidů alkalických kovů v benzenu, vyznačující se tím, že se reakce provede v přítomnosti redukcujících látek, jako je pyrosiřičitan nebo hydrogensiřičitan sodný, hydroxid sodný se přidává po čas-

tech, za varu reakční směsi se azeotropně oddestilovává voda a po skončení reakce se reakční rozpouštědlo benzen oddestiluje a další zpracování reakční směsi se provede v roztoku alifatických a alicyklických uhlovodíků s teplotou varu 40 až 120 °C a roztok surového 1-(4-bromfenyl)-1-fenyl-1-(N,N-dimethylaminoethoxy)ethanu se přečistí filtrací přes aktivní uhlí.