



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

266 873

(21) PV 123-88.G
(22) Přihlášeno 05 01 88

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 295/08 !

(40) Zveřejněno 12 05 89
(45) Vydáno 14 12 90

(75)
Autor vynálezu

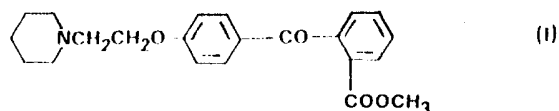
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., KRAUS EDUARD, BRŮNOVÁ
BOHUMILA ing. CSc., GAJEWSKI KAREL RNDr.,
ŠIMEK STANISLAV ing., PRAHA

(54)

**Způsob čištění methylesteru kyseliny
2-/4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl/benzoové**

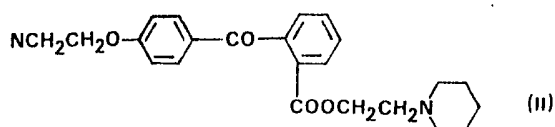
(57) Řešení se týká způsobu čištění methyl-
esteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)etho-
xy]benzoyl]benzoové, jehož hydrochlorid je
známé spasmolytikum, pitofenonhydrochlorid.
Hlavní nečistotou, provázející surovou bázi je
2-piperidinoethylester kyseliny 2-[4-(2-/1-pipe-
ridinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové, který se pře-
vádí přeesterifikováním v methylalkoholu za
katalýzy bazicitou vlastní molekuly na žádaný
methylester. Podmínky, za kterých se přeesteri-
fikování provádí, zajišťují pokles obsahu nečis-
toty hluboko pod přípustnou mez a produkt se
zpravidla nemusí už krystalovat.

Vynález se týká způsobu čištění methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové vzorce I



jehož hydrochlorid je klinicky užívané spasmolytikum, známé jako pitofenonhydrochlorid.

Podle postupu popsaného v čs. AO č. 266 674 se báze vzorce I připravuje alkylací fenolické skupiny methylesteru kyseliny 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoové 2-piperidinoethylchloridem v přítomnosti potaše v acetonu, obsahujícím okolo 10 % obj. methylalkoholu. Hlavní nečistotou, provázející reakční produkt je, jak bylo zjištěno, 2-piperidinoethylester kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové vzorce II



který není možné odstranit z reakčního produktu po převedení na hydrochlorid ani opakovanou krystalizací a je nutné čistit bázi. Přípustné množství této nečistoty v konečném produktu podle hodnocení HPLC je 0,2 %.

Čištění báze vzorce I, obsahující v surovém stavu obvykle okolo 0,5 % nečistoty vzorce II, se dosud provádělo vícenásobnou krystalizací ze směsi toluenu s benzinem v poměru 1:5 (čs. AO č. 248 548). I když tento způsob čištění poskytuje vyhovující produkt ve velmi dobrém výtěžku, pro využití v průmyslovém měřítku není příliš vhodný. Nevýhody spočívají ve značných ztrátách produktu, způsobených opakovanou krystalizací, ve velké spotřebě vysoce hořlavých rozpouštědel s nízkou teplotou varu a v nutnosti regenerace použitých rozpouštědel.

Dalším výzkumem bylo zjištěno, že 2-piperidinoethylester vzorce II je možné převést v methylalkoholu přeesterifikováním, katalyzovaným vlastní bazicitou molekuly, na žádaný methylester vzorce I a tento proces současně nahrazuje jednu, event. obě dosud prováděné krystalizace ze směsi toluen:benzin.

Vynález se tedy týká jednoduchého a účinného způsobu čištění methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové vzorce I, připraveného alkylací fenolické skupiny methylesteru kyseliny 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoové hydrochloridem 2-piperidinoethylchloridu v acetonu s příměsí okolo 10 % methylalkoholu, v přítomnosti potaše, obsahujícího jako hlavní nečistotu 2-piperidinoethylester kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové vzorce II, vyznačujícího se tím, že se

působením 4 až 6 obj. dílů methylalkoholu na 1 hmotnostní díl surového produktu přeesterifikuje přítomný 2-piperidinoethylester vzorce II na žádaný methylester vzorce I, který se z roztoku izoluje přidáním 0,5 až 0,6 násobného obj. množství vody, 55 až 65 °C teplé.

Báze vzorce I se získá ve výtěžku 90 až 93 % teorie, obsah všech nečistot nepřesahuje přípustnou mez 0,4 %, a na nečistotu vzorce II připadá 0,01 až 0,02 % (hodnocení HPLC).

Způsob čištění podle vynálezu představuje technické a ekonomické zvýhodnění dosud používaného postupu a vede k vysokým výtěžkům žádaného produktu v takové čistotě, že se krystalizace ze směsi toluenu a benzínu stává zbytečnou.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

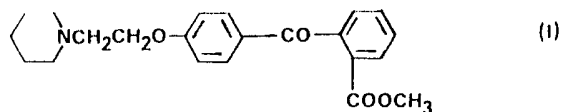
967,3 g surového methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové s obsahem 0,86 % všech nečistot, z toho 0,3 % 1-piperidinoethylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové, se rozpustí v 5 l methylalkoholu a roztok se při teplotě 55 až 65 °C míchá 3 h. Nechá se stát 12 h v klidu bez zahřívání, znovu se zahřeje na 60 °C přidá se suspenze 80 g aktivního uhlí v 0,4 l methylalkoholu a směs se míchá 30 minut. Provede se filtrace, k roztoku se za míchání pomalu přidá 3,2 l vody, zahřáté na 55 až 60 °C a roztok se pomalu ochlazuje studenou vodou. Při teplotě okolo 35 °C začne spontánní krystalizace, v chlazení se pokračuje a při dosažení 10 až 15 °C se suspenze krystalů ponechá stát v klidu 12 h. Produkt se odsaje a promyje 1,5 l směsí methylalkohol:voda (1:1), vychlazené na 0 až 5 °C. Po vysušení na vzduchu se získá 878,2 g (90,8 % teorie) žádaného methylesteru, který obsahuje celkem 0,27 % nečistot, z toho 0,01 % 1-piperidinoethylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové.

Příklad 2

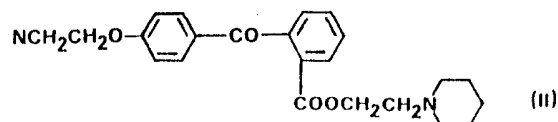
605,5 g surového methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové s celkovým obsahem nečistot 0,81 %, z toho 0,55 % 1-piperidinoethylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoové, se rozpustí ve 3 l methylalkoholu a roztok se míchá 12 h při teplotě 20 °C. Další zpracování a izolace produktu jsou stejné jak bylo popsáno v příkladu 1. Získá se 560,9 g (92,6 % teorie) methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové s celkovým obsahem nečistot 0,33 %, z toho 0,02 % 1-piperidinoethylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyl)ethoxy]benzoyl]benzoové.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění methylesteru kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyloxy)benzoyl]benzoové vzorce I



připraveného alkylací fenolické skupiny methylesteru kyseliny 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoové hydrochloridem 2-piperidinoethylchloridu v acetonu s příměsí okolo 10 % obj. methylalkoholu, v přítomnosti potaše, obsahujícího jako hlavní nečistotu 2-piperidinoethylester kyseliny 2-[4-(2-/1-piperidinyloxy)benzoyl]benzoové vzorce II



vyznačující se tím, že se působením 4 až 6 obj. dílů methylalkoholu na 1 hmotnostní díl surového produktu přeesterifikuje přítomný 2-piperidinoethylester vzorce II na žádaný methylester vzorce I, který se z roztoku izoluje přidáním 0,5 až 0,6 násobného obj. množství vody, 55 až 65 °C teplé.