



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 559

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/80

(22) Přihlášeno 05 05 87

(21) PV 3177-87.L

(40) Zveřejněno 10 02 89

(45) Vydáno 15 12 89

(75)

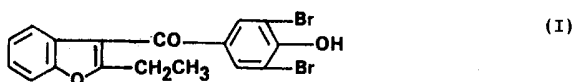
Autor vynálezu

BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., HAMOŇOVÁ MIROSLAVA, ZELENKA JAROMÍR,
KUCHAŘ MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl) kumaronu

(57) Řešení se týká bromace 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu v přítomnosti alkalického činidla, zejména triethylaminu, ethanolaminu nebo práškovitého hydroxidu sodného, kdy vzniklý 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl)kumaronu je zcela čistý. Získaný produkt se používá jako urikosurikum.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4-hydroxybenzoyl)kumaronu (benzbromaronu), vzorec (I), který se používá jako léčivo s urikosurickým účinkem.



V literatuře (Belg. pat. 553 621, HU T 018 236, HU T 024 005) popsaná příprava preparátu spočívá v několikastupňové syntéze vycházející z 2-acetylkumaronu a salicylaldehydu. Největší úskalí všech uvedených způsobů přípravy benzbromaronu spočívá v posledním stupni syntézy a to v bromaci 2-ethyl-3-(4-hydroxybenzoyl)kumaronu. V uvedené patentové literatuře je popsáno provedení bromace v různém reakčním prostředí, avšak při reprodukci těchto postupů se vždy připraví produkt, který dle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje nežádoucí 2-ethyl-3-(3'-brom-4-hydroxybenzoyl)kumaron, který ani několikanásobnou krystalizací prakticky nelze zcela odstranit.

Uvedenou nevýhodu odstraňuje způsob přípravy 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl)kumaronu reakcí 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu s bromem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se bromace 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu provádí za přítomnosti alkalického činidla při pH 6 až 7, načež se získaný 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl)kumaron oddělí, promyje methanolem a vymíchá s vodou. Znovu odstátý produkt se překrystaluje z toluenu.

Způsob podle vynálezu se výhodně provádí tak, že bromace 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu probíhá za přítomnosti alkalického činidla rozpustného v reakčním prostředí, zejména triethylaminu nebo ethanolaminu nebo práškového hydroxidu sodného.

Hlavní předností způsobu podle vynálezu je snadné provedení reakce přidáním alkalického činidla rozpustného v reakčním prostředí a docílení posunutí reakční rovnováhy ve prospěch žádaného produktu. Při kontrole čistoty produktu chromatografií na tenké vrstvě v soustavě $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-25\%NH}_3$ 4:1:0,05 byla vždy nalezena jednotná látka, což má zvláště velký význam při přípravě léčiv.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se k 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu, rozpuštěnému v methanolu, přidá alkalické činidlo a při teplotě místnosti (20 až 25 °C) se přikape brom. Po následném ochlazení reakční směsi a jejím míchání se odsaje krystalická látka, která se promyje methanolem, vymíchá s vodou a překrystaluje z toluenu. Získá se zcela čistý produkt.

P ř í k l a d 1

62,0 g 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu (obsah 100 % dle GLC) se rozpustí v 372 ml methanolu při laboratorní teplotě. K čirému roztoku se přidá 52,5 g triethylaminu a za intenzivního míchání se přikape 83 g bromu při teplotě do 30 °C a po přikapání se reakční směs míchá ještě 2 h, pH reakční směsi je 6,5. Potom se reakční směs ochladí na 10 °C a při této teplotě se míchá ještě 1 h. Vyloučená krystalická látka se odsaje, promyje 30 ml vychlazeného methanolu. Krystalická látka se rozmíchá v 1 l vody, míchá se 1 h a znovu se odsaje. Po vysušení se čistí krystalizací z toluenu (175 ml). Získá se 70,5 g produktu (85,5 % th. na kryst., 71,4 % th. na výchozí produkt) o t.t. 151 až 152,5 °C.

P ř í k l a d 2

24,5 g 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu (obsah 100 % dle GLC) se rozpustí ve 250 ml methanolu a přidá se za míchání 8,1 g práškového hydroxidu sodného, přičemž teplota vystoupila na 40 °C. Po ochlazení na 20 °C se přikape 32,8 g bromu při reakční teplotě 30 °C a po přikapání se ještě 2 h míchá, pH reakční směsi 7. Reakční směs se ochladí na 10 °C a při

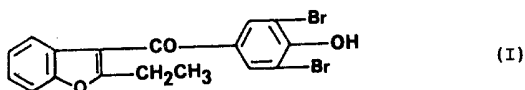
této teplotě se míchá ještě 1 h. Vyloučená krystalická látka se rozmíchá v 400 ml vody, míchá se 1 h a znovu se odsaje. Po krystalizaci z toluenu se získá 17,5 g produktu (70 % th.) o t.t. 151 až 152,5 °C.

P ř í k l a d 3

24,5 g 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu (obsah 100 % dle GLC) se rozpustí ve 150 ml methanolu a přidá se za míchání 12,52 g ethanolaminu, přičemž teplota vystoupila na 30 °C. Po ochlazení na 16 °C se přikape 32,8 g bromu při reakční teplotě 20 až 30 °C a po přikapání se míchá ještě 6 h, pH reakční směsi 6,5. Po ochlazení na 10 °C se míchá ještě 1 h. Vyloučená krystalická látka se rozmíchá v 400 ml vody, míchá se 1 h a znovu se odsaje. Po krystalizaci z toluenu se získá 19,1 g produktu (76,4 %) o t.t. 151 až 152,5 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl)kumaronu, vzorce (I)



reakcí 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu s bromem, vyznačující se tím, že se bromace 2-ethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)kumaronu provádí za přítomnosti alkalického činidla při hodnotě pH 6 až 7, načež se získaný 2-ethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-hydroxybenzoyl)kumaron oddělí a promíchá s vodou a po odsátí a vysušení se překrystaluje z toluenu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se bromace provádí za přítomnosti alkalického činidla, rozpustného v reakčním prostředí, zejména triethylaminu nebo ethanolaminu nebo práškového hydroxidu sodného.