



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195368

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 16 08 78
/21/ /PV 5333-78/

(10) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 05 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/42,
/C 07 D 311/42,
311/56/

(75)

Autor vynálezu

INDRUCH MIROSLAV ing., GABRIEL JIŘÍ dr., DOSTÁL MIROSLAV
a MAYER JIŘÍ ing., OLMOUC

(54) Způsob přípravy ethylesteru kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové

I

Vynález se týká způsobu přípravy ethylesteru kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové, léčiva s antikoagulační účinností, esterifikační reakcí kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové ethanolom v přítomnosti kyseliny sírové a vody.

Esterifikace kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové je známou reakcí. Esterifikace uvedených kyselin směsí ethanolu a kyseliny sírové po dobu 15 hodin probíhá s výtěžkem 69,9 % teorie. [K. Fučík, Z. Procházka, V. Čechová: Chem. listy 43, 49 /1949/].

Čs. patent č. 84 515 uvádí, že se esterifikace provádí za přítomnosti ethanolického chlorovodíku při 60 až 80 °C po dobu 22 až 48 hodin ve výtěžku 83,8 až 86,2 % teorie.

Jsou známy i další způsoby přípravy ethylesteru kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové /čs. patent č. 84 516; čs. patent 85 301/, ty jsou však pro průmyslovou praxi ekonomicky málo výhodné.

Při všech uvedených esterifikačních reakcích podle publikovaných postupů probíhá esterifikace v heterogenní fázi a ani dlouhé časy nestačí k úplnému posunutí reakční rovnováhy, přestože jsou dodržovány přísné podmínky na bezvodost reakčních komponent. Dlouhý styk reagujících komponent se silně kyselým prostředím kyseliny sírové naopak vede, zvláště za zvýšené teploty, ke vzniku různých vedlejších produktů, převážně ethylesteru kyseliny 4,4'-epoxy-bis(3-kumarinyl)octové. Všechny vedlejší, balastní látky, převážně však nezreagovaná kyselina bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octová a ethylester kyseliny 4,4'-epoxy-bis(3-kumarinyl)octové se obtížně odstraňují, přičemž rafinace je

2

spojena s velkými ztrátami substance a snižuje se ekonomika výroby. Takto připravený ethylester kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové není vyhovující pro přípravu lékových forem, protože obsahuje větší množství nezreagované kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové a větší množství ethylesteru kyseliny 4,4'-epoxy-bis(3-kumarinyl)octové, vznikajícího následnou reakcí, tj. epoxidací ethylesteru kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové.

Zmíněné nedostatky se podařilo odstranit způsobem přípravy podle vynálezu, který umožňuje získat produkt, jehož kvalita odpovídá požadavkům farmaceutické výroby.

Bylo překvapivě zjištěno, že stericky vysoce bráněná karboxylová skupina kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové se esterifikuje v přítomnosti menšího množství vody v reakční směsi složené z ethanolu a kyseliny sírové při intenzivním míchání, přičemž na rozdíl od uvedených postupů vzrůstá její konverze na ethylester, a na druhé straně podstatně klesá vznik balastního ethylesteru kyseliny 4,4'-epoxy-bis(3-kumarinyl)octové.

Jako optimální typ reakčního prostředí se ukázala směs ethanolu a kyseliny sírové s obsahem 0,9 až 2,5 % obj. vody ve směsi. Reakce uspokojivě probíhá při teplotách nad 75 °C, s výhodou při teplotě varu reakční směsi. Získaný produkt - ethylester kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové obsahuje max. 1,5 % hmot. kyseliny bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)octové a max. 2,6 % hmot. ethylesteru kyseliny 4,4'-epoxy-bis(3-kumarinyl)octové, přičemž jiné

balastní látky nebyly zjištěny. Z příkladu provedení vyplývá, že za optimálních podmínek je možno získat ethylester kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové ve výťažku až 94 % teorie.

Souhrnně je možno konstatovat, že tento postup přináší nejen zlepšení kvality produktu, a tím získání produktu vyhovujícího farmaceutickým účelům, ale i zvýšení výtěžnosti.

Následující příklad ilustruje, ale nikterak neomezuje rozsah předmětu vynálezu.

Příklad provedení

Ke směsi 240,0 ml ethanolu s obsahem 1,2 % obj. vody se přikape za chlazení 18,0 ml bezvodé kyseliny sírové, přidá 60,0 g kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové a reakční směs se vyhřeje k varu a

za intenzivního míchání se vaří po dobu 18 hodin. Potom se během 4 hodin vydestiluje 90 ml směsi ethanol - voda - diethylether a k reakční směsi se připustí 90,0 ml ethanolu s obsahem 1,2 obj. vody, směs se opět uvede k varu a za intenzivního míchání se vaří dalších 8 hodin. Nato se během 4 hodin vydestiluje 90,0 ml směsi ethanol-voda-diethylether. Po ochlazení na 40 °C se reakční směs při této teplotě míchá ještě 2 hodiny. Produkt se odsaje, promyje 65 ml 90% /obj./ vodného ethanolu, 200 ml vody, opět 23 ml 90% /obj./ vodného ethanolu a vysuší při 50 až 60 °C.

Výtěžek: 60,35 g /93,7 % teorie/ ethylesteru kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové s obsahem 1,46 % hmot. kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové a 2,5 % hmot. ethylesteru kyseliny 4,4'-epoxy-bis/3-kumarinyl/octové.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy ethylesteru kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové esterifikací kyseliny bis/4-hydroxy-3-kumarinyl/octové ethanolem v přítomnosti kyseliny

sírové za zvýšené teploty, vyznačující se tím, že se reakce provádí ve směsi ethanolu a kyseliny sírové s obsahem 0,9 až 2,5 % obj. vody ve směsi.