



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.05.79 (P. 215450)

Pierwszeństwo: 12.05.78 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 28.01.80

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1982

Int. Cl.²

C07C 103/78

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim (Republika Federalna Niemiec)

**Sposób wytwarzania kwasu α -(4-/4-chlorobenzoiloamino- etylo)-
-fenoksy) - izomasłowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu α -(4-/4-chlorobenzoiloaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego o wzorze przedstawionym na rysunku oraz jego farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Związek ten posiada bardzo cenne właściwości terapeutyczne, a mianowicie wykazuje działanie obniżające poziom lipidów oraz cholesterolu we krwi i w dużej mierze przewyższa działanie znającego Clofibratu.

Według opisu patentowego RFN nr 2149070 w sposobie wytwarzania poddaje się reakcji tyraminę z chlorkiem 4-chlorobenzoilu, otrzymany związek dwu-/4-chlorobenzoilowy zmydla się ługiem potasowym w meanolu do N-/4-chlorobenzoilo-tyraminy, którą poddaje się reakcji z reaktywnym kwasem karboksylowym względnie jego odpowiednim estrem. Jako reaktywny związek stosuje się np. kwas α -bromoizomasłowy względnie jego estry. Jednak sposób ten wykazuje niedogodność polegającą na tym, że stosowany kwas α -bromoizomasłowy względnie jego estry są stosunkowo drogie. Poza tym sposób ten wymaga długiego czasu reakcji fenolu z kwasem α -bromoizomasłowym względnie jego estrami, a mianowicie około 70 godzin, co pociąga za sobą duże obciążenie maszyn oraz wysokie zużycie energii.

W wyróżniającą się reakcji z kwasem α -bromoizomasłowym względnie jego estrami powstaje trudny do oczyszczenia związek pośredni i przy

2

przerobie należy usunąć reszty trującego estru kwasu α -bromoizomasłowego, co stwarza problem ze względu na ochronę środowiska oraz działanie izawiające. Związek pośredni należy zhydrolizować, przy czym musi się stosować rozpuszczalniki organiczne jako substancje pośredniczące w rozpuszczaniu co powoduje dodatkowe koszty energii. Produkt końcowy zanieczyszczony jest w dużym stopniu wyjściowy fenolem, który należy usunąć za pomocą węgla sodowego.

Zadaniem wynalazku jest zmodyfikowanie sposobu wytwarzania kwasu α -(4-/4-chlorobenzoiloaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego tak, żeby proces prowadzić w niższej temperaturze pokojowej i pomimo to otrzymywać wysokie wydajności czystego produktu, a więc bardziej ekonomicznie niż dotychczasowe sposoby oraz stosować możliwie nieszkodliwe dla otoczenia i niedrogie składniki reakcji.

Zadanie to rozwiązano niespodziewanie w ten sposób, że nie stosuje się reaktywnych kwasów karboksylowych jako takich, lecz powstają one pośrednio. Zgodnie z tym N-/4-chlorobenzoilo-tyraminę poddaje się reakcji z acetonem i chloroformem w obecności wodorotlenków metali alkalicznych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 1 mol N-/4-chlorobenzoilo/tyraminy poddaje się reakcji z 20–100 molami acetonu, 2–10, zwłaszcza 3–6, molami chloroformu oraz 3–4, zwłaszcza 3,2–

3,5, molami substancji alkalicznej na mol chloroformu, w temperaturze około 10–40°C, korzystnie 15–30°C, a zwłaszcza 20–25°C. Jako substancje alkaliczne stosuje się korzystnie wodorotlenek albo węglan sodowy lub potasowy. Nadmiar acetonu służy jednocześnie jako rozpuszczalnik.

Tworzenie reaktywnych kwasów karboksylowych jako składników opisane jest w Ch. Weizmann et al., J. American Chemical Society, tom 70 (1948), 1153 i A. Merz et al., Chem. Ber. 110, 96. Jak wynika z A. Merz et al., Chem. Ber. 110, 96, zwłaszcza strony 99 i 100, z acetonu i chloroformu w temperaturze około 56°C, w środowisku alkalicznym powstają mieszaniny złożone z 55% kwasu α -hydroksyizomasłowego, około 10% kwasu metakrylowego i tylko małej ilości kwasu α -chloroizomasłowego.

Ponieważ kwas α -hydroksyizomasłowy i kwas metakrylowy nie reagują z fenolem w pożądanym sposób, zaskakujące było, że w warunkach reakcji według wynalazku powstaje jako pożądaný produkt końcowy kwas α -4-(4-chlorobenzoiloaminoetylo)-fenoksy-/izomasłowy z wydajnością, która przewyższa o więcej niż 20%, maksymalnie o więcej niż 40%, wydajność teoretyczną stosowanych dotychczas sposobów. Dlatego przyjmuje się, że w warunkach tych kwas α -chloroizomasłowy względnie odpowiednio reagujące substancje wstępne jak 2,2-dwuchloro-3,3-dwumetylooksiran oraz 2-keto-3,3-dwumetylooksiran jako labilne substancje pośrednie powstają w znacznie wyższym stężeniu niż należało oczekiwać na podstawie powyższej literatury.

Substancje wyjściowe do procesu sposobem według wynalazku są łącznie tańsze. Czas reakcji jest znacznie krótszy, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną wynosi on najwyżej 2 godziny, przez co zmniejsza się doprowadzanie energii. Natychmiast powstaje produkt końcowy, łatwy do oczyszczenia. Przy przerobieniu należy usunąć tylko względnie nieszkodliwe produkty uboczne, np. kwas hydroksyizomasłowy. Poniższy przykład objaśnia bliżej sposób według wynalazku.

Wytwarzanie N-(4-chlorobenzoilo)-tyraminy,

Roztwór 205,5 g (1,5 mola) tyraminy w 2,25 l wody i 310 g (7,75 mola) wodorotlenku sodowego zadaje się 5 g węgla aktywnego, ochładza do temperatury 5°C i w tej temperaturze zadaje w ciągu około 40 minut, przy dobrym mieszaniu 600 g (3,428 mola) chlorku 4-chlorobenzoilu, a następnie miesza dalej przez 15 minut też w temperaturze 5°C. Potem miesza się całość w ciągu 2 godzin bez zewnętrznego chłodzenia, przy czym temperatura wewnętrzna wzrasta powoli do około 28°C. Po dodaniu 4,5 l metanolu miesza się przez 3 godziny przy temperaturze zewnętrznej 55°C. Następnie roztwór rekreacyjny pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, potem chłodzi go do temperatury 5°C i w temperaturze 5–10°C dodaje około 350 ml stężonego kwasu solnego w celu doprowadzenia do pH 4,3–4,5 i miesza dalej przez 15 minut. Wypada przy tym N-(4-chlorobenzoilo)-tyramina w mieszaninie z kwasem 4-chlorobenzoesowym. Odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa 800 ml wody w porcjach, wilgotną po-

zostałość przenosi porcjami do 6 l nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i miesza przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa 800 ml wody w porcjach i suszy w suszarce szafkowej z obiegiem powietrza przez noc w temperaturze 60°C. Tak otrzymuje się surowy produkt w ilości 358 g, czyli 87% wydajności teoretycznej w stosunku do użytej tyraminy, o temperaturze topnienia 168/170–172°C. Po przekrystalizowaniu z 1750 ml etanolu otrzymuje się 314 g, co stanowi 76% wydajności teoretycznej w stosunku do tyraminy, N-(4-chlorobenzoilo)-tyraminy o temperaturze topnienia 170/171–172°C. Przez zateżnienie ługu macierzystego do objętości około 300 ml otrzymuje się 23 g, co odpowiada 5,6% wydajności teoretycznej w stosunku do tyraminy, N-(4-chlorobenzoilo)-tyraminy o temperaturze topnienia 166/168–170°C.

20 Odzyskanie kwasu 4-chlorobenzoesowego

Ług macierzysty miesza się z węglanem sodowym, a następnie zakwasza stężonym kwasem solnym do pH 1–2, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem i trzykrotnie przemywa wodą po 300 ml, po czym suszy w suszarce szafkowej z obiegiem powietrza w temperaturze 60°C. Tak otrzymuje się kwas 4-chlorobenzoesowy w ilości 318 g, co stanowi 59,5% wydajności teoretycznej w odniesieniu do użytego chlorku 4-chlorobenzoilu, o temperaturze topnienia 234/235–236°C.

Wytwarzanie kwasu α -4-(4-chlorobenzoiloaminoetylo)-fenoksy-/izomasłowego — wariant 1

Do zawiesiny 265 g (0,961 mola) N-(4-chlorobenzoilo)-tyraminy w 4,6 l acetonu dodaje się przy temperaturze wewnętrznej 10–15°C 560 g (14 moli) sproszkowanego wodorotlenku sodowego, przy czym temperatura wewnętrzna wzrasta do 25–28°C. Następnie wkrapla się 520 g (4,356 mola) chloroformu w ciągu 4 godzin tak, że przy jednoczesnym chłodzeniu zewnętrznym za pomocą strumienia wody utrzymuje się temperaturę wewnętrzną na 35–37°C. Całość miesza się dalej przez 30 minut w temperaturze 35–37°C, po czym ogrzewa przez 2,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej.

Przy użyciu ssawkowej pompy wodnej oddestylowuje się aceton w możliwie jak największym stopniu, pozostałą breję zadaje w temperaturze pokojowej 8,7 l wody, miesza energicznie przez 15 minut, zadaje 600 ml acetonu, dodaje w temperaturze około 20°C 350 ml 18% kwasu solnego w celu ustawienia pH 3,5 i miesza całość przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa go 1,2 l wody w porcjach, i wilgotny rozrabia z 250 ml acetonu, po czym odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem i na nuczcy przemywa 250 ml acetonu w porcjach. Po wysuszeniu w suszarce szafkowej z obiegiem powietrza w temperaturze 70°C otrzymuje się 314 g, czyli 90,3% wydajności teoretycznej w stosunku do N-(4-chlorobenzoilo)-tyraminy, surowego produktu końcowego o temperaturze topnienia 177/178–180°C.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje

obok 0,5% (N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy jeden do dwóch bardzo słabych zanieczyszczeń. Surowy produkt przekrystalizowuje się z 5,5 l acetonu, przy czym do gorącego roztworu acetonowego dodaje się 10 g węgla aktywnego, odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa 150 ml lodowato zimnego acetonu w porcjach, suszy w suszarce szafkowej z obiegiem powietrza w temperaturze 70°C przez noc. Tak otrzymuje się 237,2 g, co stanowi 68,2% wydajności teoretycznej w stosunku do N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy, produktu reakcji o temperaturze topnienia 181/183—184°C.

Przez zatężenie ługu macierzystego z przekrystalizowania do objętości około 800 ml i ochłodzeniu w łaźni lodowej otrzymuje się jeszcze 62 g, czyli 17,8% wydajności teoretycznej w stosunku do N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy), kwasu α -4-(4-chlorobenzoiłominoetylo)-fenoksy/-izomasłowego o temperaturze topnienia 180—182°C.

Wytwarzanie kwasu α -4-(4-chlorobenzoiłaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego — wariant 2 (reakcja w temperaturze 20—25°C).

Do zawiesiny 72 g (0,262 mola) N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy w 1,76 l acetonu wprowadza się w ciągu 5 minut, przy mieszaniu i chłodzeniu zewnętrznym w łaźni lodowej dla utrzymania temperatury wewnętrznej 10°C, 184 g (4,6 mola) sproszkowanego wodorotlenku sodowego; temperatura wewnętrzna może przy tym wzrosnąć maksymalnie do 21°C. Następnie, w ciągu 4 godzin, przy temperaturze wewnętrznej 20°C do maksymalnie 25°C, wkrapla się 171,6 g (1,44 mola) chloroformu. W czasie dodawania chloroformu chłodzi się najpierw strumieniem wody, a po około 1,5 godziny wodą z lodem. W czasie dodawania chloroformu, po około 2 godzinach mieszanina reakcyjna gęstnieje i stosunkowo trudno daje się mieszać. Najlepiej stosuje się silne mieszadło z materiału V4A, aby z jednej strony utrzymać dobre mieszanie, gdy zawartość kolby zgęstnieje, i aby z drugiej strony w czasie dodawania reszty chloroformu zapewnić dobre odprowadzenie ciepła i dobre wymieszanie składników reakcji. Po dodaniu całkowitej ilości chloroformu miesza się całość przez noc przy chłodzeniu strumieniem wody. Temperatura

wewnętrzna spada przy tym do 15°C, co zostaje zarejestrowane na wykresie temperatur. Następnie, przy użyciu ssawkowej pompy wodnej i łaźni o maksymalnej temperaturze 25°C, usuwa się w jak największym stopniu pozostały, nieprereagowany aceton, pozostałość miesza energicznie z 750 ml toluenu przez godzinę i odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość przemywa się 250 ml toluenu w porcjach i następnie w jeszcze wilgotnym stanie rozprasza w 3 l wody. Do zawiesiny dodaje się około 138 ml 18% kwasu solnego w celu otrzymania pH 1 i miesza dalej przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa go dwa razy 50 ml wody i suszy w suszarce szafkowej z obiegiem powietrza przez noc w temperaturze 60°C. Tak otrzymuje się 87 g, co stanowi 91,5% wydajności teoretycznej w stosunku do N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy, kwasu α -4-(4-chlorobenzoiłaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego o temperaturze topnienia 178—180°C.

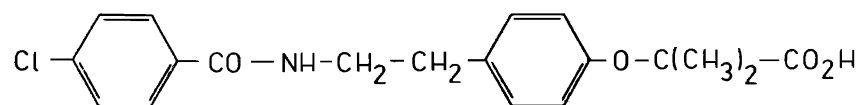
Wytwarzanie kwasu α -4-(4-chlorobenzoiłaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego — wariant 3 (reakcja w temperaturze 16—19°C).

W temperaturze tej otrzymuje się związek z wydajnością 81,4%. Reakcję można oczywiście prowadzić także w temperaturach niższych od 10°C. Przy temperaturze reakcji wynoszącej 0°C reakcja przebiega niecałkowicie i według chromatografii cienkowarstwowej produktu surowego obok 50—70% produktu reakcji występuje około 30—40% N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu α -4-(4-chlorobenzoiłaminoetylo)-fenoksy/-izomasłowego o wzorze przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że 1 mol N-(4-chlorobenzoiło)-tyraminy poddaje się reakcji z 20—100 molami acetonu, 2—10, zwłaszcza 3—6 molami chloroformu i 3—4, zwłaszcza 3,2—3,5 molami wodorotlenku albo węglanu metalu alkalicznego na mol chloroformu, w zakresie temperatur około 10—40°C, zwłaszcza 15—30°C.

114 686



WZOR 1

PZGraf. Koszalin D-450 90 A-4

Cena 100 zł