



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42591

Kl.12 o, 5/03

Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne *)

Przedsiębiorstwo Państwowe

Starogard Gdański, Polska

Sposób otrzymywania dwukarbaminianu 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu (meprobamatu)

Patent trwa od dnia 21 marca 1959 r.

Dwukarbaminian 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu (meprobamat) jest cennym i znanym lekiem stosowanym w szeregu chorób połączonych ze stanami napięcia nerwowego, zaburzeń neurowegetatywnych lub psychoneuroz. Meprobamat jest również używany do wytwarzania wielu leków złożonych, składających się ze środków antycholinergicznych, rozkurczowych, hormonów płciowych, hormonów kory nadnercza, przeciwtarczycowych, barbituranów, środków obniżających ciśnienie i innych.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są dr Paweł Nantkiewicz, mgr Jerzy Wolf, mgr Ryszard Palanowski, mgr inż. Edward Walędziak, mgr inż. Jan Wojciechowski, mgr Lucyna Polaczek, mgr Stanisław Biele, mgr Wacław Chrzęszcz, inż. Zbigniew Paderewski, inż. Anatol Jaszczuk, inż. Aleksandra Daszkiewicz i inż. Henryk Peta.

Znane dotychczas metody syntezy tego specyfiku są skomplikowane i w aktualnych warunkach technicznych nieekonomiczne. Sposób otrzymywania meprobamatu stanowiący przedmiot wynalazku zapewnia nie tylko lepszą wydajność produktu w porównaniu z innymi metodami, lecz również upraszcza w dużym stopniu proces technologiczny.

W celu otrzymania dwukarbaminianu 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu alkohol n-propylowy przeprowadza się w aldehyd propionowy, a następnie w α -metylo- β -etyloakroleinę, która jest podstawowym półproduktem przy syntezie tego preparatu.

Według znanych metod α -metylo- β -etyloakroleinę uwodarnia się do 2-metylopentanal za pomocą gazowego wodoru pod ciśnieniem, w temperaturze około 110°C i w obecności koloidalnej platyny lub palladu jako katalizatora, zawieszonego w alkoholu etylowym lub metylowym, po czym 2-metylopentanal prze-

prowadza się w 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol, a ten ostatni poddaje się w temperaturze -10°C fosgenowaniu z antypiryną w roztworze chloroformu i toluenu. W wyniku reakcji otrzymuje się w roztworze ester bis-chloromrówkowy 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu oraz chlorowodorek antypiryny, który jako nierozpuszczalny w chloroformie wytrąca się. Ester bis-chloromrówkowy 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu przeprowadza się następnie za pomocą gazowego amoniaku w dwukarbaminian 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu.

Według wynalazku α -metylo- β -etyloakroleinę uwodarnia się do 2-metylopentanolu przy użyciu jako katalizatora Ni Raney'a. Okazało się, że zastosowanie tego katalizatora znacznie upraszcza technologię procesu. Reakcja zachodzi w niskich temperaturach np. w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem w ciągu 5—6 godzin. Szybkość uwodorniania wiązania podwójnego znacznie przewyższa szybkość redukcji grupy aldehydowej tak, że przy przerwaniu redukcji w odpowiednim momencie otrzymuje się produkt z wydajnością powyżej 80% i praktycznie bez domieszki 2-metylopentanolu, czego według znanych metod nie daje się uniknąć. Według wynalazku reakcję prowadzi się bez użycia medium lub w środowisku węglowodoru, alkoholu lub wody. Otrzymany 2-metylopentanol przeprowadza się następnie w znany sposób w 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol. Estryfikację tego ostatniego przeprowadza się według wynalazku w roztworze dowolnego nie reagującego z nim rozpuszczalnika najkorzystniej toluenu, fosgenem w roztworze toluenu w obecności N, N-dwumetyloaniliny lub innych trzeciorzędowych amin aromatycznych, alifatycznych lub alicyklicznych. W wyniku reakcji otrzymuje się w roztworze ester bis-chloromrówkowy 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu oraz w postaci stałej chlorowodorek N, N-dwumetyloaniliny, który odsąca się. Przebieg reakcji jest prosty. Chlorowodorek N, N-dwumetyloaniliny odwrótnie niż chlorowodorek antypiryny nie rozpuszcza się w toluenie. Wytrącenie chlorowodoru N, N-dwumetyloaniliny jest całkowite, a regeneracja toluenu jest prosta. Należy również zaznaczyć, że stosowana w reakcji N, N-dwumetyloanilina jest znacznie tańsza od antypiryny.

Z otrzymanego czystego roztworu estru bis-chloromrówkowego 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu wytrąca się następnie w znany sposób przez wysycenie amoniakiem dwukarba-

minian 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol (meprobamat), który odsąca się i w znany sposób oczyszcza. Wydajność meprobamatu wynosi 50—60% w stosunku do diolu.

Przykład I. Do 1 mola technicznej α -metylo- β -etyloakroleiny dodaje się około 5 g Ni-Raneya w 100 ml metanolu. Do mieszaniny, którą wstrząsa się, wprowadza się wodór pod ciśnieniem około 1 m słupa wody. Następuje absorpcja wodoru, przy czym temperatura podnosi się o kilkanaście stopni. Reakcję przerywa się po zaabsorbowaniu 1 mola wodoru. W roztworze otrzymuje się 2-metylopentanol.

Przykład II. Do roztworu 2 moli fosgenu w toluenie dodaje się roztwór 1 mola 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu w toluenie z dodatkiem 1 mola N, N-dwumetyloaniliny w temperaturze do 30°C . Mieszaninę miesza się w ciągu 12 godzin, po czym odsąca się chlorowodorek N, N-dwumetyloaniliny. Przesącz stanowi czysty roztwór estru bis-chloromrówkowego 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania dwukarbaminianu 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu (meprobamatu), znamienny tym, że α -metylo- β -etyloakroleinę uwodarnia się gazowym wodorem do 2-metylopentanolu w obecności Ni-Raneya jako katalizatora w środowisku węglowodoru, alkoholu lub wody albo bez medium rozcieńczającego w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu normalnym po czym 2-metylopentanol przeprowadza się w znany sposób w 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol, który estryfikuje się w roztworze dowolnego, nie reagującego z nim w warunkach syntezy, rozpuszczalnika najkorzystniej toluenu, fosgenem w roztworze toluenu w obecności N, N-dwumetyloaniliny lub innych trzeciorzędowych amin aromatycznych, alifatycznych lub alicyklicznych, po czym wytrącony chlorowodorek N, N-dwumetyloaniliny odsąca się, a z pozostałego czystego roztworu estru bis-chloromrówkowego 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiolu wytrąca się w znany sposób przez wysycenie amoniakiem dwukarbaminian 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol, który odsąca się i w znany sposób oczyszcza.

Starogardzkie Zakłady
Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe
Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy