



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202269

(11) (B₁)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 27 06 78

(21) (PV 4210—78)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 39/16,

C 07 C 87/04

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 04 82

(75)
Autor vynálezu

MICHALSKÝ JIŘÍ RNDr., OLOMOUC,
STROJIL LADISLAV, TOVAČOV,
KUHR IVO RNDr. CSc.,
HRUBÝ MILAN ing.,
FERENC MILAN RNDr., OLOMOUC
a NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby hydrochloridu α -d-propoxyfenu

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu α -d-propoxyfenu (1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-propionyloxybutanu) reakcí báze s kyselinou chlorovodíkovou (A. Pohland, H. R. Sullivan, J. Am. Chem. Soc. 75, 4458, 1953; tamtéž 77, 3400, 1966; US pat. č. 2 728 779).

α -d-Propoxyfen je významným analgetikem (A. Pohland, H. R. Sullivan, již citováno; R. R. Miller se sp., J. Am. Med. Assoc. 213, /6/, 996, 1970). Jeho nejběžnější lékovou formou je hydrochlorid a naftalen-2-sulfonan. Hydrochlorid se běžně vyrábí a používá v klinické praxi pod různými názvy.

Podle literárních údajů se hydrochlorid α -d-propoxyfenu připravuje zaváděním suchého plynného chlorovodíku do roztoku izolované báze v etheru (A. Pohland, H. R. Sullivan, J. Am. Chem. Soc. 77, 3400, 1955). Přítomnost etheru při této metodě je nevýhodná nejen z hlediska bezpečnosti práce a z hlediska ekonomického, nýbrž i tím, že z prostředí etheru se produkt vylučuje v mikrokrystallické formě, která zadržuje nadbytečný chlorovodík, zvyšující hygroskopičnost izolovaného hydrochloridu a komplikující sušení.

Nově bylo zjištěno, že hydrochlorid α -d-propoxyfenu je možno připravovat ve vysokých vý-
těžcích a ve vysokém stupni čistoty okyselením roztoků báze α -d-propoxyfenu v toluenu roztokem chlorovodíku v alkoholech. Vzhledem k to-

mu, že hydrochlorid α -d-propoxyfenu je v nižších alifatických alkoholech i v jejich směsích s nepolárními rozpouštědly dobře rozpustný, je nutno alkohol spolu s nadbytečným chlorovodíkem z reakčního prostředí oddestilovat ve formě azeotropní směsi s toluenem za sníženého tlaku při teplotách 40 až 50 °C. Po odstranění alkoholu a zředění směsi bezvodým octanem ethylnatým se hydrochlorid α -d-propoxyfenu vyloučí ve formě hrubých krystalů, které se snadno a bez potíží odsávají a rychle se suší.

Na základě těchto poznatků byl vypracován způsob výroby hydrochloridu α -d-propoxyfenu neutralizací báze α -d-propoxyfenu chlorovodíkem, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na bázi α -d-propoxyfenu v nepolárním organickém rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, s výhodou toluenu, působí roztokem chlorovodíku v alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v ethanolu, potom se za tlaku 2600 až 5400 Pa odstraní ve formě azeotropní směsi s použitým nepolárním organickým rozpouštědlem alifatický alkohol spolu s přebytečným chlorovodíkem, při začínající krystalizaci se destilace přeruší, přidá se 40 až 60 % obj. octanu ethylnatého a krystalizace se dokončí ochlazením na teplotu pod 5 °C.

Dále bylo zjištěno, že v prostředí s obsahem octanu ethylnatého se zvyšuje rozpustnost popřípadě přítomné racemické formy hydrochloru

ridu α -propoxyfenu, takže získané substance hydrochloridu α -d-propoxyfenu se vyznačují vysokým stupněm optické čistoty.

Dále bylo nalezeno, že výše popsaným způsobem lze připravit vyhovující hydrochlorid α -d-propoxyfenu i okyselením ethanolickým roztokem chlorovodíku upravených toluenových roztoků surové báze α -d-propoxyfenu po acylaci d-kafrsulfonanu α -d-1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-butanolu anhydridem kyseliny propionové a tak zkrátit syntézu hydrochloridu α -d-propoxyfenu o jeden stupeň, tj. o izolaci báze α -d-propoxyfenu.

Zcela analogicky jako při přípravě hydrochloridu α -d-propoxyfenu lze postupovat i při syntéze hydrochloridu isomerního α -1-propoxyfenu po acylaci hydrochloridu α -1-1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-butanolu anhydridem kyseliny propionové.

Technický pokrok dosažený způsobem podle vynálezu záleží ve zkrácení technologického postupu, zvýšení výtěžků a kvality produktu, v úspoře materiálu, energií a živé práce a ve zvýšení bezpečnosti práce.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

Příklad 1

20,0 g báze α -d-propoxyfenu vyhovující kvality se rozpustí ve 200 ml toluenu, roztok se přefiltruje a filtrát se za míchání okyslí 12 ml 25% roztoku chlorovodíku v ethanolu. Směs se vyhřeje na 40 °C a za sníženého tlaku 2600 až 5400 Pa se oddestiluje azeotropní směs ethanolu a toluenu (20 až 40 ml). Jakmile začne krystalizace hydrochloridu; destilace se přeruší a ke krystalické suspenzi se přidá 80 ml bezvodého octanu ethylnatého. Směs se míchá 1 hodinu při 40 °C, pak se ochladí na 0 °C a při uvedené teplotě se míchá

dále 5 hodin. Produkt se ostře odsaje, promyje 20 ml octanu ethylnatého a vysuší při 80 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek 19,5 až 20,2 g (88,0 až 91,2 % teorie), t.t. 164 až 166 °C (kapilára). (α)²⁰ = + 55,2° (C 1,0; voda).

Příklad 2

Do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, dělicí nálevkou, zpětným chladičem a teploměrem se postupně vnese 40 g d-kafrsulfonanu α -d-1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-butanolu (připraveného zkráceným postupem podle čs. autorského osvědčení č. 193 315), 200 ml toluenu, 24 ml anhydridu kyseliny propionové a 10 ml triethylaminu. Směs se vyhřeje k mírnému varu a po vytvoření čirého roztoku (asi po 30 minutách) se udržuje pod refluxem 24 hodin. Potom se k reakční směsi za intenzivního chlazení vodou přidá 400 ml studené vody a v průběhu asi 30 minut se přikape za stálého míchání a chlazení 70 ml zředěného vodného amoniaku (1:1). Směs se dále míchá 1 hodinu, fáze se oddělí a toluenová vrstva, která obsahuje bázi α -d-propoxyfenu, se promyje 3× po 100 ml vody. Promytý roztok se vysuší nad 5 g bezvodého síranu sodného, rozmíchá se 2 g aktivního uhlí a zfiltruje. Čirý nažloutlý filtrát se za míchání opatrně okyslí 15 ml 25% roztoku chlorovodíku v ethanolu na pH 1 a směs se vyhřeje na 40 až 50 °C a za sníženého 2600 až 5400 Pa se oddestiluje 20 až 40 ml směsi ethanolu a toluenu. Po zahájení krystalizace se ke směsi přidá 80 ml octanu ethylnatého, krystalická suspenze se zvolna vychladí na 0 °C a při uvedené teplotě se míchá 5 hodin. Způsob izolace a sušení krystalického hydrochloridu α -d-propoxyfenu je stejný jako v předcházejícím příkladu. Výtěžek 23,5 až 24,5 g (81,0 až 84,5 % teorie, vztaženo na násadu d-kafrsulfonanu α -d-1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-butanolu). T.t. 163 až 166 °C (kapilára), (α)²⁰ = + 54,5° (C 1,0; voda).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby hydrochloridu α -d-propoxyfenu neutralizací báze α -d-propoxyfenu chlorovodíkem, vyznačující se tím, že se na bázi α -d-propoxyfenu v nepolárním organickém rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, s výhodou toluenu, působí roztokem chlorovodíku v alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v ethanolu, potom se za tlaku 2600 až 5400 Pa odstraní ve formě azeotropní směsi s použitým nepolárním organickým rozpouštědlem alifatický alkohol s pře-

bytečným chlorovodíkem, při začínající krystalizaci se destilace přeruší, přidá se 40 až 60 % obj. octanu ethylnatého a krystalizace se dokončí ochlazením na teplotu pod 5 °C.
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí báze α -d-propoxyfenu používá surového produktu, obsaženého ve vysušeném toluenovém roztoku po acylaci d-kafrsulfonanu α -d-1,2-difenyl-4-dimethylamino-3-methyl-2-butanolu anhydridem kyseliny propionové a po alkalizaci reakční směsi.